

Aus der Klinik und Poliklinik  
für Strahlentherapie und Radioonkologie  
Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Direktor: Prof. Dr. med. C. Belka

**Analyse der intrafraktionellen  
Bewegung während der Bestrahlung  
von Brustkrebs mittels optischer  
Methoden**

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Daniel Reitz

aus Villach

2020

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München**

Berichterstatter: Prof. Dr. Claus Belka

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Reinhold Tiling  
Prof. Dr. Christian Schindlbeck

Mitbetreuung durch die  
promovierte Mitarbeiterin: Dr. S. Corradini

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 23.01.2020

# 1 Zusammenfassung

Die intrafraktionelle Bewegung ist ein relevantes Thema in der modernen Strahlentherapie. Bisher gibt es nur wenige Daten über den zeitlichen Verlauf und das Ausmaß der intrafraktionellen Bewegung bei Brustkrebs-Patientinnen. Ein Oberflächen-Scanverfahren mit sichtbarem Licht in Echtzeit bietet neuerdings die Möglichkeit, die Bewegungen der Patienten im dreidimensionalen Raum ohne zusätzliche Strahlenbelastung zu überwachen. Ziel der vorliegenden Studie war es, die Unsicherheiten einer möglichen intrafraktionellen Bewegung während der Bestrahlung der Brust zu quantifizieren.

104 Patienten, die nach einer brusterhaltenden Operation oder Mastektomie eine postoperative Strahlentherapie erhielten, wurden im Rahmen dieser prospektiven Studie während 2028 Bestrahlungssitzungen evaluiert. Während jeder Behandlungssitzung wurde die Bewegung der Patienten mit dem optischen Oberflächenscanner Catalyst™ (Firma C-RAD AB, Schweden) kontinuierlich gemessen und mit einem zu Beginn jeder Sitzung aufgenommenen Referenzscan verglichen. Das Catalyst-System arbeitet mittels einer optischen Oberflächenabtastung mit LED-Licht (blau:  $\lambda = 450 \text{ nm}$ ) und einer CCD-Kamera (grün:  $\lambda = 528 \text{ nm}$ ; rot:  $\lambda = 624 \text{ nm}$ ), die eine Positionskontrolle während der Behandlung ermöglicht. Für die 3D-Oberflächenrekonstruktion verwendet das System einen Algorithmus für nicht starre Körper, um den Abstand zwischen der Oberfläche und dem Isozentrum nach dem Prinzip der optischen Triangulation zu berechnen. Dreidimensionale Abweichungen und relative Positions differenzen über den gesamten Behandlungszeitraum wurden vom System erfasst, in Folge weiterverarbeitet und statistisch ausgewertet.

Insgesamt ergab die maximale Amplitude des Abweichungsvektors (bezogen auf ein definiertes Isozentrum) während des gesamten Beobachtungszeitraums einen Mittelwert von  $1,93 \text{ mm} \pm 1,14 \text{ mm}$  (Standardabweichung [SD]) (95%-Konfidenzintervall:  $[0,48 - 4,65] \text{ mm}$ ) und einen mittleren Wert von  $1,63 \text{ mm}$  während der reinen Dosisanwendung (nur Beam-on-Zeit). Entlang der longitudinalen und lateralen Achse waren die Veränderungen relativ ähnlich ( $0,18 \text{ mm} \pm 1,06 \text{ mm}$  vs.  $0,17 \text{ mm} \pm 1,32 \text{ mm}$ ), auf der vertikalen Achse betrug die mittlere Änderung  $0,68 \text{ mm} \pm 1,53$

mm. Die mittlere Bestrahlungszeit je Sitzung betrug  $154 \pm 53$  (SD) Sekunden. Basierend auf weiterführenden statistischen Tests, waren die Ergebnisse der t-Tests zur Analyse der mittleren Abweichungen im Vergleich zu einem Wert von Null, für alle drei räumliche Achsen (lateral, longitudinal und vertikal) statistisch signifikant ( $p < 0,01$ ). Dies bedeutet, dass ein Drift des Isozentrums während der Behandlung entlang aller Achsen deutlich größer als Null vorliegt. In der Post-Hoc-Analyse gab es jedoch keine Ähnlichkeiten zwischen zwei der drei möglichen Raumachsen.

Zusammenfassend lässt sich schlussfolgern, dass das optische Oberflächenscan-System ein präzises, nicht-invasives und einfach zu benutzendes Werkzeug für das Echtzeit-Bewegungsmanagement in der Strahlentherapie von Brustkrebs darstellt. Die intrafraktionelle Bewegung lag letztlich innerhalb von fünf Millimetern in alle Richtungen. Daher scheint die intrafraktionelle Bewegung in unserer Serie von 2028 Behandlungssitzungen von geringer klinischer Relevanz für die postoperative Strahlentherapie bei Brustkrebs zu sein.

# Inhaltsverzeichnis

|       |   |     |
|-------|---|-----|
| 1     | Zusammenfassung .....                                 | III |
| 2     | Einleitung.....                                       | 1   |
| 2.1   | Moderne Strahlentherapie .....                        | 2   |
| 2.2   | Intrafraktionelle Bewegung .....                      | 3   |
| 2.3   | Optische Methoden der Bewegungserfassung .....        | 5   |
| 2.3.1 | Grundsätzliches .....                                 | 5   |
| 2.3.2 | Lichtquelle.....                                      | 6   |
| 2.3.3 | Lichtempfänger .....                                  | 7   |
| 2.3.4 | Reflexion .....                                       | 7   |
| 2.3.5 | 3D-Scannen .....                                      | 8   |
| 2.3.6 | Strukturlicht-3D-Scanner.....                         | 9   |
| 2.3.7 | Laufzeitmessung.....                                  | 10  |
| 2.3.8 | Optische Triangulation .....                          | 10  |
| 2.3.9 | Zusammenfassung .....                                 | 12  |
| 2.4   | Catalyst .....  | 13  |
| 3     | Material und Methoden.....                            | 15  |
| 3.1   | Statistische Analysen .....                           | 19  |
| 3.2   | Verwendete Software .....                             | 20  |
| 4     | Resultate .....                                       | 22  |
| 4.1   | Deskriptive Analyse .....                             | 22  |
| 4.2   | Mittlere Abweichung der Verteilungen im 3D-Raum ..... | 29  |
| 4.3   | Korrelationsanalysen .....                            | 29  |
| 4.4   | TOST .....  | 30  |
| 5     | Diskussion .....                                      | 31  |
| 6     | Literaturverzeichnis .....                            | 35  |

# Abbildungsverzeichnis

|  |    |
|--|----|
| <b>Abbildung 1:</b> Elektromagnetisches Spektrum .....   | 5  |
| <b>Abbildung 2:</b> Strahlstärke abhängig vom Winkel bei einem Lambert-Strahler .....                        | 8  |
| <b>Abbildung 3:</b> Prinzip der optischen Triangulation .....  | 11 |
| <b>Abbildung 4:</b> Catalyst-Performance-Informationen .....   | 14 |
| <b>Abbildung 5:</b> Foto des installierten Catalyst <sup>TM</sup> -Systems .....                             | 16 |
| <b>Abbildung 6:</b> Screenshot der c4D-Software.....   | 19 |
| <b>Abbildung 7:</b> 3D - Streudiagramm .....   | 27 |
| <b>Abbildung 8:</b> Empirische kumulative Verteilungsfunktionen.....   | 28 |
| <b>Abbildung 9:</b> Korrelation zwischen maximale Höhe der Abweichung und der Zeitdauer der Behandlung ..... | 30 |

# Tabellenverzeichnis

|  |    |
|--|----|
| <b>Tabelle 1:</b> Vergleich von 4D-Vollfeldaufnahmetechniken .....                       | 12 |
| <b>Tabelle 2:</b> Deskriptive klinische & pathologische Eigenschaften der Studienkohorte | 24 |
| <b>Tabelle 3:</b> Deskriptive Analyse der translatorischen Abweichungen .....            | 25 |

# Abkürzungsverzeichnis

|       |   |
|-------|---|
| c     | Lichtgeschwindigkeit (299 792 458 m/s)                  |
| CBCT  | Cone Beam Computed Tomography                           |
| CCD   | charged coupled device                                  |
| CT    | Computertomographie                                     |
| CTV   | Clinical Tumor Volume                                   |
| DIBH  | Deep Inspiration Breath Hold                            |
| EPID  | Electronic Portal Imaging Device                        |
| GTV   | Gross Tumor Volume                                      |
| Gy    | Gray [J/kg] (Energiedosis)                              |
| IMRT  | Intensity modulated Radiotherapy                        |
| LAD   | Left anterior descending artery                         |
| LASER | Light amplification by stimulated emission of radiation |
| LED   | Light emitting diode                                    |
| LINAC | Linear Accelerator                                      |
| MLC   | Multi-Leaf-Collimator                                   |
| MRT   | Magnetresonanztomographie                               |
| PTV   | Planning Tumor Volume                                   |
| R&V   | Report and Verify                                       |
| SBRT  | Stereotactic Body Radiation Therapy                     |
| VMAT  | Volumetric Arc Therapy                                  |



## 2 Einleitung

In den letzten zehn Jahren wurden moderne Strahlentherapieverfahren, wie die intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT), die volumetrisch modulierte Strahlentherapie (VMAT) oder die hypofraktionierte Strahlentherapie bei der Bestrahlung von Brustkrebs eingeführt. Diese technologischen und technischen Verbesserungen in der Radiotherapie erfordern eine genaue und zuverlässige Patientenpositionierung.[1] Inter-fraktionelle Variabilitäten in der Positionierung von Patienten werden zusätzlich zur lasergestützten Positionierung typischerweise durch Verifikationsaufnahmen, die mit elektronischen Portal-Imaging-Geräten (engl. EPID) vor einer Behandlung aufgenommen werden, korrigiert. Als Folge davon, sind die Patienten jedoch zusätzlichen ionisierenden Strahlen ausgesetzt.[2-4]

Die Bewegungen der Patientinnen während der Brustkrebs-Bestrahlungstherapie und insbesondere während der Dosisabgabe wurden im klinischen Kontext bisher kaum analysiert, obwohl sie einen direkten Einfluss auf die Behandlungsplanung haben können.[5 6] Die optische Oberflächenabtastung bietet heutzutage unter anderem die Möglichkeit, Patientenbewegungen in Echtzeit mit einem nicht-invasiven Ansatz, ohne zusätzliche Strahlenbelastung zu überwachen. Das in dieser Arbeit vorgestellte System bietet eine konkrete Möglichkeit zur sicheren Patientenlagerung und wurde bereits von mehreren Studiengruppen analysiert.[7-9] So konnten Crop et al. in ihrer Arbeit zeigen, dass das Catalyst™-System der noch immer standardmäßig durchgeführten lasergestützten Positionierung sogar überlegen ist. Außerdem berichteten Stieler et al. über eine drastische Verringerung der Anzahl der erforderlichen Cone Beam Computed Tomography (CBCT)-Scans bei Patienten mit einer festen Tumorposition relativ zur Oberfläche.[10 11]

In Bezug auf die intrafraktionelle Bewegung berichteten Ricotti et al. kürzlich über Ergebnisse von Brustkrebs-Bestrahlungen unter Verwendung eines Infrarot-Lichtsystems mit Oberflächen-Hautmarkern. Der mittlere Grundliniendrift betrug  $0 \pm 0,7$  mm in lateraler Richtung,  $-0,5 \pm 1,7$  mm in longitudinaler und  $-1,4 \pm 1,8$  mm in vertikaler Richtung.[12] Darüber hinaus haben Gaisberger et al. während der ersten zwei Minuten Beobachtungszeit einen 3D-Körperoberflächenscan durchgeführt und intrafraktionelle Verschiebungen von  $1,2 \pm 0,7$  mm festgestellt.[13]

Ziel der vorliegenden Studie war es, die Unsicherheiten einer möglichen intrafraktionellen Bewegung während der Bestrahlung der Brust- oder Thoraxwand zu quantifizieren, da dieser Aspekt relevante Auswirkungen auf die Planung der radiotherapeutischen Behandlung haben könnte, insbesondere in Hinblick auf angemessene Sicherheitsabstände des Planungs-Zielvolumens (PTV).

## 2.1 Moderne Strahlentherapie

Als wesentliches Ziel in der Strahlentherapie gilt es, das zu therapierende krankhafte Gewebe („Zielvolumen“) dosistechnisch bestmöglich zu erfassen und alles, was sich außerhalb des vorgegebenen Zielvolumens befindet, so gut als möglich zu schonen. Im Speziellen gilt es auch in entsprechenden Risikoorganen, die dort applizierte Dosis bestmöglich zu minimieren (ALARA-Prinzip; as low as reasonably achievable). Zudem soll nach dem Grundsatz des Strahlenschutzes das gesunde Gewebe prinzipiell möglichst wenig belastet werden, um Nebenwirkungen zu reduzieren.[14]

Aufgrund der immer weiter fortschreitenden technischen Entwicklungen im Bereich von Hardware und Software ist es heutzutage möglich, die gewünschte Dosis sehr präzise auf das individuelle Zielvolumen anzupassen und zu applizieren. IGRT (Image Guided Radiotherapy), SBRT (Stereotactic Body Radiation Therapy), IMRT (Intensity Modulated Radiotherapy) sowie VMAT (Volumetric Arc Therapy) seien hier als Begriffe beispielhaft für eine Vielzahl moderner technischer Verfahren in der heutigen Strahlentherapie erwähnt. Durch die Erstellung von zweidimensionalen Verifikationsaufnahmen oder CBCT-Bildern (Cone-Beam Computed Tomography) lassen sich zum Beispiel interfraktionelle Lageabweichungen korrigieren und erlauben somit auch die PTV Sicherheitssäume zu minimieren. MLC (Multi-Leaf-Collimator) ermöglichen zudem eine individuelle Anpassung des Strahlenfeldes auf das Zielvolumen und schonen damit das gesunde Gewebe. Des Weiteren dienen MLCs im Rahmen der IMRT auch zum Erreichen einer konformaleren Strahlenverteilung innerhalb des Zielvolumens.[15-17]

## 2.2 Intrafraktionelle Bewegung

Neben der interfraktionellen Bewegung, die üblicherweise mittels Positionierung über die Raumlaser und Verifikationsaufnahmen am Bestrahlungsgerät korrigiert wird, spielt vor allem die intrafraktionelle Bewegung eine entscheidende Rolle in der modernen Strahlentherapie. Dabei geht es um Positionsänderungen während einer Behandlungssitzung. Im Regelfall ist die Positionsänderung des zu behandelnden Zielvolumens gemeint.[18 19] Die Gründe hierfür sind vielfältig. Zum einen kann es durch übliche motorische oder mitunter auch unbewusste Aktivitäten oder auch infolge unnatürlicher Körperhaltungen zu ungewollten Bewegungen des Patienten kommen.[17] Außerdem kann eine verkrampfte Körperhaltung, sowie Schlucken, Husten, Niesen, oder Kratzen zu Lageveränderungen beitragen.[20]

Insbesondere die durch die Atemexkursionen verursachte intrafraktionelle Bewegung spielt eine wesentliche Rolle, mit daraus resultierenden Verschiebungen der Organe im Bereich des Thorax und des Abdomens.[21]

Im Folgenden werden einige Beispiele illustriert:

Bei der Bestrahlung von Lungentumoren sind regulär nicht zu vermeidende Atemexkursionen im Rahmen einer Behandlungssitzung und die damit verbundene Lageänderung eines Tumors hochrelevant.[22]

Auch bei der stereotaktischen Bestrahlung von Lebertumoren kann es infolge von Atemexkursionen zur Zwerchfellverlagerung und damit zur Verlagerung des Leberparenchyms und des Tumors kommen.[14]

Die Lage der Prostata hängt zu einem wesentlichen Teil vom Füllungszustand der Harnblase ab, es spielt aber auch eine intrafraktionelle Bewegung des Rektums eine gewisse Rolle. Für die sowohl interfraktionelle als auch intrafraktionelle Bewegungserfassung der Prostata bietet sich zum Beispiel eine kontinuierliche ultraschallgestützte Bewegungskontrolle an (Clarity™ von Elekta).[23 24]

Theoretisch kann die intrafraktionelle Bewegungserfassung auch unter Einsatz der Therapiestrahlung durch eine Bilderfassung erfolgen. Jones et al. haben zum Beispiel in ihrer Arbeit insgesamt 10 Patientinnen mittels EPID beobachtet, die eine Brustkrebs-Radiotherapie erhielten. Dabei wurden insgesamt 3775 EPID-Bilder erstellt und

ausgewertet. Während der Abgabe jedes Behandlungsstrahls wurden Verifikationsaufnahmen des Behandlungsfeldes aufgenommen. Hierbei wurden pro Bestrahlungsfeld circa zwanzig Bilder aufgenommen. Die mittlere vertikale intrafraktionelle Bewegung lag zwischen einem und vier Millimetern mit einer Standardabweichung von unter einem Millimeter.[25]

Das CBCT lässt sich während der Dosisapplikation derzeit nicht anwenden; zudem ist eine optimale Darstellung des Tumors und der Risikoorgane insbesondere im Weichteilbereich mit Röntgenstrahlung nur eingeschränkt möglich. Als neue Möglichkeit zur verbesserten Darstellung von Weichteilkomponenten in der Strahlentherapie bietet sich die Magnetresonanztomographie an. Im Rahmen von aktuellen technischen Entwicklungen gibt es heutzutage Geräte-Kombinationen bestehend aus einem MRT-Gerät zur „Echtzeit“-Bildgebung und einem Linearbeschleuniger zur Therapie (genannt: MR-Linac). Mit dem MRT-Gerät lassen sich qualitativ hochwertige Bilder erzeugen um somit eine sehr genaue bildgeführte adaptive Strahlentherapie ermöglichen. Je nach Sequenz erzeugt das MRT-Gerät mehrere Frames pro Sekunde, auch während der Dosisapplikation. Zusätzliche Vorteile der Verbesserten Bildgebung des MR-Linacs im Vergleich zu bestehenden Technologien sind unter anderem die Möglichkeit zur Dosisescalation am Tumor mit dem Ziel, die lokalen Kontrollraten und das Überleben zu erhöhen, während die Toxizitätsraten gleich oder im Vergleich zu normofraktionierten Konzepten niedriger scheinen. Ein weiterer Ansatz wäre die Beibehaltung der konventionellen Dosis und die Verringerung des Toxizitätsrisikos durch die Reduzierung der Sicherheitssäume für die Setup-Unsicherheiten und Tumorbewegung, da das System eine tägliche schnelle adaptive Dosis-Re-Optimierung und eine gezielte Dosis-Applikation ermöglicht. Darüber hinaus kann die funktionelle Bildgebung eine adaptive Fokussierung und eine personalisierte inhomogene Zieldosis basierend auf dem jeweiligen Tumoransprechen ermöglichen. Diese Hybrid-Systeme werden derzeit schon bei der Behandlung von Patienten erfolgreich angewendet.[26 27] Ein wesentlicher Nachteil sind die enormen Kosten, weshalb eine flächendeckende Verfügbarkeit aus heutiger Sicht nicht wirtschaftlich erscheint.[28]

Letztendlich muss individuell je nach Anwendungsfall entschieden werden, **WAS** beobachtet werden soll und **WIE** man es beobachten will. Jede Technik hat ihre eigenen Vor- und Nachteile, die entsprechend berücksichtigt werden müssen.

Im Folgenden wird die für diese Arbeit relevante Verwendung optischer Methoden zur Bewegungserfassung näher beschrieben.

## 2.3 Optische Methoden der Bewegungserfassung

### 2.3.1 Grundsätzliches

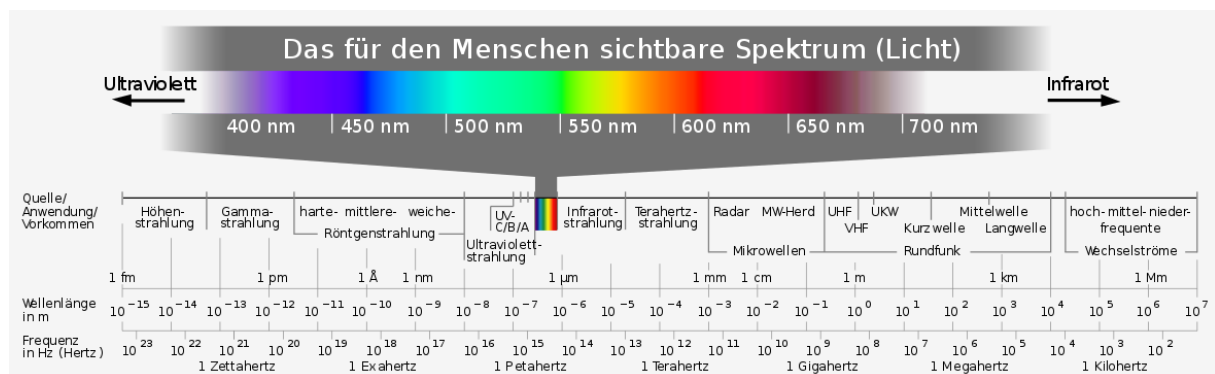
Optische Methoden arbeiten auf Basis von Licht und nutzen in der Regel das für den Menschen sichtbare Spektrum mit Wellenlängen  $\lambda$  (Lambda) von etwa 360 nm bis 830 nm (Nanometer; angenommen von der untersten unteren Grenze bis zur obersten oberen Grenze; Ultraviolett- bis Infrarot-Bereich).

Der Zusammenhang zwischen Wellenlänge, Lichtgeschwindigkeit und Frequenz:

$$\lambda = \frac{c}{f}$$

[29]

**Abbildung 1** zeigt eine Übersicht vom Elektromagnetischen Spektrum mit Hervorhebung des für den Menschen sichtbaren Bereiches des Spektrums.



**Abbildung 1:** Elektromagnetisches Spektrum <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Quelle:

[https://de.wikipedia.org/wiki/Elektromagnetisches\\_Spektrum#/media/File:Electromagnetic\\_spectrum\\_-\\_de\\_c.svg](https://de.wikipedia.org/wiki/Elektromagnetisches_Spektrum#/media/File:Electromagnetic_spectrum_-_de_c.svg) (abgerufen am 26.11.2018)

### 2.3.2 Lichtquelle

In dieser Arbeit wird ein Oberflächenscanner verwendet, der LED-Licht anwendet. Bei der Erzeugung von Licht unterscheidet man zwischen thermischen und nicht-thermischen Lichtquellen. LEDs gehören zu den nicht-thermischen Lichtquellen, welche kein kontinuierliches Spektrum erzeugen, sondern nur ein schmales Bandspektrum. Im Grunde ist es ein Halbleiter-Bauelement, das einen pn-Übergang besitzt. Ein pn-Übergang ist ein Bereich unterschiedlicher Dotierung in einem Halbleiterkristall. Durch das Einbringen von Fremdatomen wird ein positiver (p; Elektronenmangel) oder ein negativer (n; Elektronenüberschuss) Bereich im Halbleiter erzeugt. Die Besonderheit liegt in der Ausbildung einer sogenannten Raumladungszone, welche an der Grenzfläche zwischen den unterschiedlich dotierten Bereichen entsteht. Durch das Anlegen einer entsprechenden Spannung von außen kann, vorausgesetzt die Diode wird mit der richtigen Polarität betrieben (Durchlassrichtung), diese Raumladungszone abgebaut werden und das Bauelement schließlich in einen leitenden Zustand gebracht werden, wo Strom fließt.

Je nach Zusammensetzung der Halbleiter-Materialien entstehen unterschiedliche Bandlücken. Das sind prinzipiell Energieunterschiede zwischen Leitungs- und Valenzband. Wenn ein Elektron am pn-Übergang vom Leitungsband in das Valenzband wechselt, wird ein Photon ausgesendet mit der entsprechenden Differenzenergie.

Diese Energie ist damit direkt mit der Frequenz des emittierenden Lichtes verknüpft. Damit können anhand der verwendeten Halbleiterkombinationen unterschiedliche emittierende Farben erzeugt werden.

Der mathematische Zusammenhang zwischen Energie und Frequenz ist durch das Planck'sche Wirkungsquantum definiert:

$$E = h \cdot f$$

[30]

---

<sup>2</sup> Plancksches Wirkungsquantum  $h = 6,626 \cdot 10^{-34}$  Js

### 2.3.3 Lichtempfänger

Um Licht aufzufangen und computertechnisch verarbeiten zu können, ist eine Umwandlung von Licht in ein elektrisches Signal notwendig. Dafür wird in der Mehrzahl der Fälle der sogenannte innere photoelektrische Effekt ausgenutzt.

Man kann dies als den umgekehrten Vorgang der Lichtemission bei Leuchtdioden verstehen. In einem Lichtempfänger, der als Fotodiode ausgeführt ist, wird durch ein Photon entsprechender Energie im pn-Übergang ein Elektron vom Valenzband ins Leitungsband gehoben (dies entspricht einem energetisch höheren Niveau) und, unter der Voraussetzung es liegt ein geschlossener Stromkreis vor, ein elektrischer Strom erzeugt. Dieses „Stromsignal“ kann letztlich weiterverarbeitet werden.

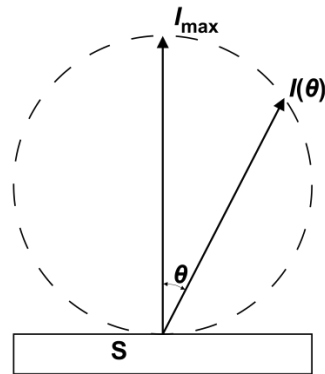
Der Catalyst-Oberflächenscanner nutzt hierfür CCD-Kameras. Einen CCD-Sensor kann man sich als Fotodioden in Form einer Matrix vorstellen. Im Unterschied zur Fotodiode wird allerdings hier die durch den photoelektrischen Effekt verfügbare Ladung nicht sofort abgegeben, sondern innerhalb eines Elements gespeichert, entspricht demnach einem Kondensator. Die Menge der Ladungen ist dabei proportional zur Lichtmenge. Die Ladungen werden beim Auslesen elementweise durch Anlegen eines äußeren elektrischen Feldes zu einem Verstärker transportiert, wo das Signal verstärkt und anschließend zumeist digitalisiert wird um letztendlich digital weiterverarbeitet werden zu können. Anhand der Auswertung aller Ladungselemente in einer zweidimensionalen Matrix kann somit ein zweidimensionales Bild konstruiert werden.[31]

### 2.3.4 Reflexion

Wenn Licht auf einen Körper trifft, kommt es in Abhängigkeit des Reflexionskoeffizienten zu einer Reflexion und Absorption. Falls der Körper von rauer Beschaffenheit ist (im Vergleich zur Wellenlänge des Lichts), kommt es zu einer diffusen Reflexion, die näherungsweise nach dem Lamberteschen Gesetz beschrieben werden kann.[32]

Die Strahlungsstärke  $I$  ist dabei proportional zum Lamberteschen Flächenelement  $A$  multipliziert mit dem Kosinus des Winkels  $\theta$  (Winkel zu der Flächennormalen):

$$I \sim A \cdot \cos(\theta)$$



**Abbildung 2:** Strahlstärke abhängig vom Winkel bei einem Lambert-Strahler <sup>3</sup>

Die Reflexion von Licht an Objekten bildet die Grundlage in einer Reihe von optischen Methoden, die sich mit dem „3D-Scannen“ beschäftigen.

### 2.3.5 3D-Scannen

Der Prozess des Analysierens eines realen Objektes oder der Umgebung in Hinblick auf Daten wie Form oder Erscheinungsbild wird „Scannen“ genannt. Diese Daten werden im Regelfall heutzutage digital aufbereitet, damit die Informationen auch anschließend mit Computersystemen weiterverarbeitet werden können. Bezüglich der Scanverfahren existieren eine Vielzahl an Technologien.

Beim kontaktbasierten Verfahren wird das zu untersuchende Objekt physisch berührt. Die Berührung der Kontaktsonde an verschiedenen Stellen auf der Oberfläche des Objekts führt zu einer Datenerfassung. Diese Methode der Datenerfassung ist im Allgemeinen genauer, um die geometrische Form eines Objekts zu definieren. Zu den Einschränkungen des Kontaktabtastens gehören die relativ langsame Scangeschwindigkeit und die Notwendigkeit eines Objektkontakts, der das Objekt verändern oder mitunter auch beschädigen kann.

Optische, berührungslose Verfahren hingegen bieten eine einfachere und schnellere Möglichkeit zur Durchführung von dreidimensionalen Scans an. Berührungslos können

<sup>3</sup> Quelle: [https://de.wikipedia.org/wiki/Lambertsches\\_Gesetz](https://de.wikipedia.org/wiki/Lambertsches_Gesetz) (abgerufen am 26.11.2018)  
 $\theta$ ...Winkel zur Flächennormalen;  $I$ ... Strahlstärke;  $S$ ...Quelle oder Reflexionsfläche



große und auch zerbrechliche Objekte bzw. Objekte, bei denen ein Sondenkontakt nicht möglich ist, gescannt werden. Sie lassen sich noch weiter unterteilen in einen aktiven und einen passiven Subtyp.

Aktive Scanner emittieren Licht oder Strahlung und fangen diese entweder durch Reflexion zum Teil wieder auf, oder messen die Absorption des Objektes. Das reflektierte Licht wird letztlich auf einen Bildsensor gelenkt, digitalisiert und kann anschließend weiterarbeitet werden. Im Regelfall wird eine gerichtete Quelle verwendet, wie Laser oder Lichtmuster. Die dreidimensionalen Koordinaten können computertechnisch berechnet werden, indem das reflektierte Licht des Objektes (durch gerichtetes Licht verursacht) mit dem reflektierten Licht, das ohne vorhandenen Objekt erfasst worden wäre, miteinander verglichen werden. Passive Scanner verwenden hingegen eine ungerichtete Lichtquelle (z.B. Umgebungslicht).[33]

### 2.3.6 Strukturlicht-3D-Scanner

Strukturlicht-3D-Scanner projizieren ein Lichtmuster auf das Objekt und betrachten die Verformung des Musters auf dem Objekt. Das Muster wird mit einem LCD-Projektor oder einer anderen Lichtquelle auf das Objekt projiziert. Eine Kamera, die leicht versetzt vom Musterprojektor platziert ist, betrachtet die Form des Musters und berechnet den Abstand von jedem Punkt im Sichtfeld.

Die Suche nach einem geeigneten Strukturlicht ist ein sehr aktives Forschungsgebiet. Die Wahl der verwendeten Lichtmuster richtet sich dabei auch an der Möglichkeit Fehler zu erkennen oder sogar eine Fehlerkorrektur durch spezielle Kodierungsmaßnahmen zu ermöglichen.[34]

Der Vorteil von 3D-Scannern, die strukturiertes Licht anwenden, liegt in ihrer Geschwindigkeit und Präzision. Anstatt einen Punkt nach dem anderen zu scannen, scannen strukturierte 3D-Lichtscanner mehrere Punkte oder auch das gesamte Sichtfeld auf einmal. Das Scannen eines gesamten Sichtfeldes in Sekundenbruchteilen reduziert oder beseitigt somit auch das Problem der Verzerrung durch Bewegung. [35]

### 2.3.7 Laufzeitmessung

Vom Prinzip her handelt es sich hier um einen Laser-Entfernungsmesser. Hierbei wird ein Laserimpuls ausgesendet, der vom Objekt reflektiert wird und am Empfänger wieder detektiert werden kann. Da die Geschwindigkeit des Lichts bekannt ist ( $c=299792458 \text{ m/s}$ ), kann anhand der gemessenen Zeit bis zum Eintreffen des reflektierten Laserlicht-Impulses der Abstand zum Objekt bestimmt werden<sup>4</sup>. Letztlich hängt die Genauigkeit der Messung davon ab, wie genau die Zeit gemessen werden kann.

Da der Laser immer nur einen Punkt erfasst, muss für die Bestimmung eines Oberflächenabbildes die Blickrichtung für jeden neuen Punkt gewechselt werden. Dies kann entweder durch Drehung des Laser-Entfernungsmessers erfolgen oder es wird ein System aus rotierenden Spiegeln verwendet. Die letztere Option wird häufig verwendet, da Spiegel leichter sind und demnach auch schneller und präziser bewegt werden können. Typischerweise lassen sich mit Laufzeit-3D-Laserscannern zwischen 10000 und 100000 Punkte pro Sekunde erfassen.

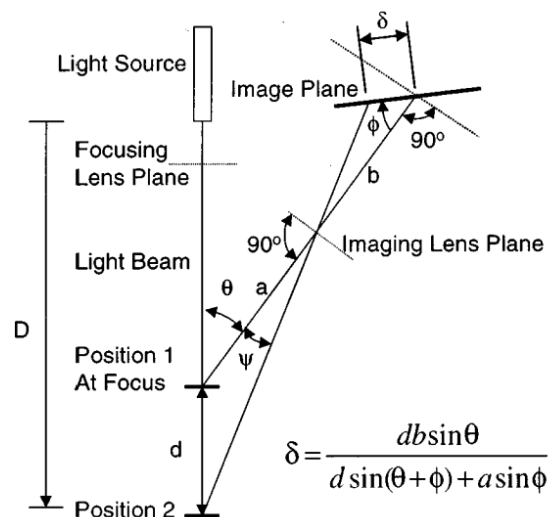
### 2.3.8 Optische Triangulation

Optische Triangulation basiert auf trigonometrischen Prinzipien indem drei Messwerte eines Dreiecks bestimmt werden und anhand der trigonometrischen Regeln die verbleibenden Werte errechnet werden können.

Ein Objekt wird aus zwei verschiedenen Perspektiven fotografiert, daraus erhält man zwei Werte für den Winkel. Wenn nun der Abstand zwischen den zwei Kameras bekannt ist, ist gleichzeitig eine Seite des Dreiecks bekannt. Daraus kann der Abstand zum Objekt bestimmt werden.

---

<sup>4</sup> Geschwindigkeit = Weg / Zeit



**Abbildung 3:** Prinzip der optischen Triangulation [36]

In **Abbildung 3** ist das Prinzip einer optischen Triangulation angeführt. Es konvertiert eine Positionsänderung eines Punktes am Detektor unmittelbar in eine Positionsänderung des Objektes, unter der Voraussetzung, dass der Punkt perfekt ist. Es gibt eine Lichtintensitätsverteilung am Detektor, die von unterschiedlichen Eigenschaften, wie der Neigung der Oberfläche des Objektes, optischen Leistungsfluktuationen der Lichtquelle oder dem Rauschen des Sensors abhängig ist. Ebendiese aufgeführten Schwachstellen können die Anwendbarkeit dieser Art von Sensoren einschränken.[37]

Das Catalyst-System arbeitet auf Basis der optischen Triangulation. Theoretisch würde eine Empfangseinheit für die optische Triangulation ausreichen, sofern der Aufenthaltsort der Sendeeinheit exakt bekannt ist. Catalyst benutzt mehrere Kameras und hat damit redundante Empfangseinheiten, um auch eventuelle Störquellen im Rahmen einer Therapiesitzung, wie eine unzureichende Sicht einer Kamera auf das zu beobachtende Ziel, nach Möglichkeit durch diese redundanten Maßnahmen kompensieren zu können.

### 2.3.9 Zusammenfassung

**Tabelle 1** zeigt zusammengefasst eine Übersicht der wichtigsten 3D-Scanmethoden mit deren wesentlichen Vor- und Nachteilen.

| Technik                     | Vorteile                                  | Nachteile           |
|-----------------------------|---|---------------------|
| <b>Strukturiertes Licht</b> | Hohe Frequenzen möglich<br>Hohe Auflösung | Rauschempfindlich   |
| <b>Laufzeitmessung</b>      | Umgebungslicht-unempfindlich              | niedrige Frequenzen |
| <b>Triangulation</b>        | Umgebungslicht-unempfindlich              | niedrige Auflösung  |

**Tabelle 1:** Vergleich von 4D-Vollfeldaufnahmetechniken[35]

Der wesentliche Vorteil aller optischer Methoden liegt in der fehlenden Invasivität, da die Messung in der Regel mit berührungsfreien Verfahren erfolgt. Es werden außerdem keine ionisierenden Strahlen verwendet, wie es im Unterschied hierzu bei den klassischen Verifikationsaufnahmen der Fall ist.

Bei einem Oberflächenscanner wird sichtbares Licht verwendet, das bedeutet, dass die Oberfläche eines Patienten genauestens vermessen werden kann, aber darunterliegende Objekteigenschaften in der Tiefe bleiben dieser Methodik verborgen. Wenn man den Thorax beobachtet, kann man mit dem Oberflächenscanner die äußerlich sichtbaren Bewegungen des Thorax beobachten, aber nur indirekt auf Bewegungen innerhalb des Thorax schließen. Mit herkömmlichen Methoden kann zum Beispiel die Bewegung eines Lungentumors mit einem Oberflächenscanner nicht erfasst werden.

Optische Systeme, welche die Patientenoberfläche beobachten, benötigen in der Regel direkten Sichtkontakt auf den Patienten. Dieser Sichtkontakt kann zum Beispiel im Rahmen der Gantrybewegung des LINACs eingeschränkt sein. In diesem Fall bieten sich redundante Maßnahmen an, wie zum Beispiel die Beobachtung des Zielobjektes aus mehreren Blickwinkeln um auch bei Sichteinschränkungen aus bestimmten Richtungen trotzdem ein zuverlässiges Ergebnis zu erhalten.

## 2.4 Catalyst

Das Catalyst<sup>TM</sup>-Oberflächenscansystem ist für den Einsatz in der Strahlentherapie zur genauen Positionierung in reproduzierbarer Weise vor jeder Behandlung, sowie zur kontinuierlichen Überwachung des Patienten während der Bestrahlung zugelassen. Das System liefert Informationen über die Position eines Patienten und die Anpassungen, die erforderlich sind, um den Patienten möglichst identisch zum Referenzbild zu positionieren.

Während der Überwachung meldet das System Abweichungen in der Patientenposition im Rahmen der Behandlung.

Die c4D-Software ist das dazugehörige Software-Tool, das ein Minimum an Benutzerinteraktion im täglichen klinischen Arbeitsablauf benötigt, während dem es fortgeschrittenen Benutzer ein ausgefeiltes Datenmanagement, eine Analyse und ein Reporting zur Verfügung stellt.

Die Software ist so konzipiert, dass sie sich in bestehende Kliniksysteme leicht integrieren lässt, insbesondere LINACs und R&V-Systeme, sowie motorisierte Bestrahlungstische.

**Abbildung 4** gibt einen Überblick über die wesentlichen technischen Daten, wie das maximal mögliche Beobachtungsvolumen oder die Genauigkeiten des Catalyst-Oberflächenscanners.

|   |   |
|---|---|
| Maximum scan range (relative isocenter) | $\Delta X = 0.8\text{m}$ , $\Delta Y = 1.4\text{m}$ , $Z_{\text{max}} = 0.4\text{m}$ , $Z_{\text{min}} > 1.0\text{m}$   |
| Measurement reproducibility             | 0.2 mm  |
| Long term stability                     | Within 0.3 mm   |
| Warm-up time                            | 30 min  |
| Frame Rate                              | 200 frames/s  |
| Positioning accuracy                    | Within 1 mm for rigid body<br>Within 0.5 mm for rigid body (Catalyst HD)  |
| Motion detection accuracy               | Within 1 mm for rigid body when couch is in fixed position during treatment<br>Within 0.5 mm for rigid body when couch is in fixed position during treatment (Catalyst HD)<br>Within 3 mm for rigid body when couch is moving during treatment (e.g. Tomotherapy) |
| Respiratory gating accuracy             | Within 1 mm for rigid body  |

**Abbildung 4:** Catalyst-Performance-Informationen aus der offiziellen Gebrauchsanleitung

### 3 Material und Methoden

Zwischen Oktober 2016 und Juni 2017 wurden 104 Frauen mit Brustkrebs diagnostiziert, welche an der Klinik für Radioonkologie der LMU München postoperativ behandelt wurden. Radiotherapie-bezogene Informationen und klinisch-pathologische Parameter jeder Patientin wurden aus den Krankenakten entnommen. Patientinnen, die eine Radiotherapie in tiefer Inspiration (DIBH = engl. Deep Inspiration Breath Hold) zur Herzschonung erhielten, wurden in der vorliegenden Analyse ausgeschlossen.[38 39] Die Studie wurde von der lokalen Ethikkommission des Universitätsklinikums München (Nr. 352-16 ex 09/2016) genehmigt und im Deutschen Register für Klinische Studien (DRKS-ID: DRKS00011407) eingetragen. Für alle Patienten wurde eine schriftliche Einwilligung nach ausführlicher Aufklärung eingeholt.

Für jede Patientin wurde ein Planungs-CT-Scan mit einem Toshiba Aquillion LB CT Scanner (Toshiba Medical Systems Corporation, Japan) durchgeführt und die Behandlungsplanung wurde, wie an anderer Stelle beschrieben durchgeführt.[39] Vor der ersten Behandlungsfraction wurden die Patienten mit Hilfe der Hautmarkierungen und eines Laser-Positionierungssystems am Bestrahlungstisch gelagert, anschließend erfolgte eine Verifikationsaufnahme mittels iView™ (Elekta AB, Schweden) zur Überprüfung der korrekten Positionierung. Darüber hinaus wurde nach der endgültigen Positionierung der Patienten ein Oberflächenreferenzbild der zu untersuchenden Region mit dem Catalyst-System aufgenommen.

Der optische Oberflächenscanner Catalyst von der Firma C-RAD (Uppsala, Schweden) verwendet sichtbares Licht, um die Körperoberfläche mit drei Kameras zu scannen, die in einem Winkel von 120 Grad zueinander angeordnet sind (**Abbildung 5** zeigt ein Bild mit den drei Kameras des Catalyst-Systems, neben dem Linearbeschleuniger). Das Catalyst-System arbeitet durch optische Oberflächenabtastung mit LED-Licht (blau:  $\lambda = 450 \text{ nm}$ ) und Aufnahme der Reprojektionen durch eine CCD-Kamera (grün:  $\lambda = 528 \text{ nm}$ ; rot:  $\lambda = 624 \text{ nm}$ ), die eine Zielpositionskontrolle während der Behandlung ermöglicht. Das maximale Scanvolumen ist dabei 80 cm breit, 130 cm lang und 70 cm hoch. Durch den Einsatz von drei Kameras werden Messungen auf Basis einer optischen Triangulation durchgeführt und ein dreidimensionales Oberflächenbild des Körpers berechnet, welches anschließend softwaretechnisch mit einem Referenzbild verglichen werden

kann. Das Computerprogramm berechnet anschließend die Verschiebungsvektoren in allen drei Dimensionen mit Hilfe eines Algorithmus für nicht starre Körper.[40]



**Abbildung 5:** Foto des installierten Catalyst™-Systems (mit den drei Catalyst-Kameras, die an der Decke montiert sind) im strahlentherapeutischen Setting an der Klinik für Radioonkologie der LMU München

Das Catalyst-Kamerasystem und das C-RAD Catalyst-Softwaretool c4D wurden für die Echtzeit-Beobachtung der Patientenbewegungen während jeder einzelnen Sitzung eingesetzt. Das Software-System vergleicht das aktuelle Oberflächensegment (Fläche um das auf die Patientenoberfläche projizierte Isozentrum) mit einem Referenzbild und berechnet absolute Positionsänderungen aus einem vorgegebenen Isozentrum. Die Framerate des Systems beträgt ca. 200 Bilder pro Sekunde, welche die c4D-Software verarbeitet. Die Software berechnet dann einen Mittelwert über mehrere Samples, um in etwa alle zwei Sekunden neue Daten zu speichern.

Die daraus resultierende Daten-Aktualisierungsrate bzw. Abtastrate, oder Abtastfrequenz (Frequenz  $f_A$ ) kann damit einfach abgeschätzt werden:

$$f_A = \frac{1}{T} = \frac{1}{2s} = 0,5Hz$$



Die typische Atemfrequenz eines erwachsenen Menschen liegt zwischen 10 und 20 Atemzügen pro Minute.[41] Dies entspricht einer Frequenz von 1/6 Hz (Hertz; Atemzüge pro Sekunde) bis 1/3 Hz (0,166 Hz bis 0,33 Hz). Um die Atemexkursionen erfassen zu können, muss das Shannonsche Abtasttheorem gelten, welches in einfachen Worten ausgedrückt besagt, dass die Abtastrate (Abtastfrequenz  $f_A$ ) mindestens doppelt so hoch sein muss, wie die höchste in einem Signal vorkommende Frequenz  $f_S$  um das ursprüngliche Signal aus den abgetasteten Datensamples rekonstruieren zu können.[42]

$$f_A > 2f_S = 2 \cdot 0,33\text{Hz} = 0,66\text{Hz}$$

Diese Voraussetzung ist in diesem Fall nicht erfüllt:

$$f_A \text{ ! } > 2f_S$$

$$0,5\text{Hz} \text{ ! } > 0,66\text{Hz}$$

Damit ist alleine aus signaltheoretischer Sicht eine Rekonstruktion von Atemexkursionen in diesem Setting nicht möglich.

Die aus der Software abgerufenen Daten beinhalten Zeitstempel, kartesische Koordinaten mit seitlichen, longitudinalen und vertikalen Positionsabweichungen in Millimetern, den Abweichungs-/Amplitudenvektor, Rotations-, Roll- und Pitch-Winkel sowie eine boolesche Variable, die den Beam-Status anzeigt (on vs. off), also ob während des entsprechenden Zeitpunktes Dosis am Patienten appliziert wurde.

**Abbildung 6** zeigt einen Screenshot des c4D-Tools.

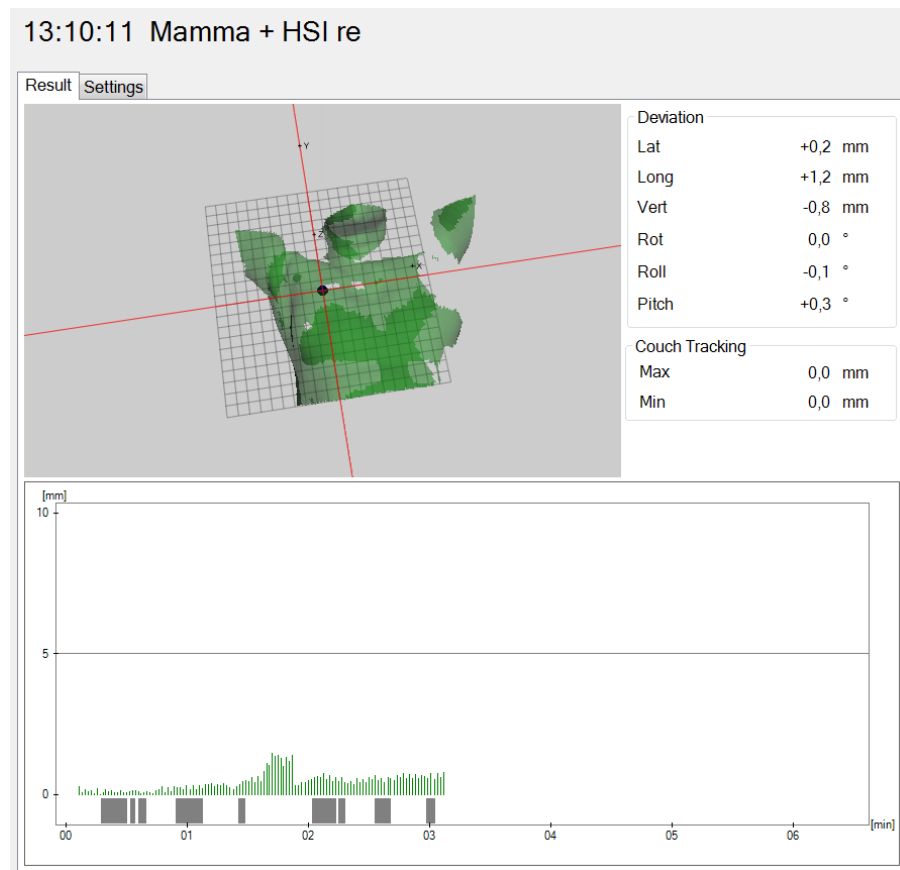
Die Amplitude des dreidimensionalen Abweichungsvektors ist basierend auf dem Satz des Pythagoras ( $c^2 = a^2 + b^2$ ) schnell beweisbar für drei Dimensionen im kartesischen Koordinatensystem folgendermaßen definiert:

$$|\overrightarrow{\text{Abweichung}}| = \sqrt{|\text{Lateral}|^2 + |\text{Longitudinal}|^2 + |\text{Vertikal}|^2}$$

Für die vorliegende Analyse wurden alle Werte in einer Datenbank gespeichert und für jede Behandlungssitzung wurden die entsprechenden Datensätze aus der c4D-Software mit eingebauter Funktion in eine \*.skv-Datei exportiert. Um die Daten aus diesen Dateien zu extrahieren, wurde ein MATLAB-Skript erstellt. Alle \*.skv-Datensätze wurden in den MATLAB-Arbeitsbereich importiert und eine Konsistenzprüfung durchgeführt. Hierbei erfolgte im Besonderen eine zunächst

automatisierte Überprüfung auf Ausreißer, beziehungsweise ob während der Behandlungssitzung eine Verschiebung des Behandlungstisches vorgenommen wurde. Bei einer beobachtbaren Tischverschiebung (z.B. zur Korrektur der Patientenposition nach Verifikationsaufnahmen) während einer aktiven Catalyst-Aufzeichnung wurde die entsprechende Behandlungssitzung von der Analyse ausgeschlossen. Zusätzlich wurde jede einzelne Behandlungssitzung manuell kontrolliert und validiert.

Gemäß dem Catalyst-Systemhandbuch (2016 C-RAD Positioning AB) hat das System eine Bewegungserkennungsgenauigkeit von einem Millimeter für starre Körper, wenn sich der Behandlungstisch während der Beobachtung in einer festen Position befindet, was in der hier vorliegenden Konstellation immer der Fall war. Diese Daten wurden auch durch Phantommessungen in unserer Abteilung verifiziert. Sofern keine Kamera des Catalyst-Systems auf irgendeine Art behindert wurde (z.B. durch ein zusätzliches Objekt zwischen Kamera und Patientenoberfläche, wie beispielsweise die Gantry des Linearbeschleunigers), wurde eine translatorische Genauigkeit von  $1,17 \pm 0,3$  mm in Quer- und Längsrichtung und  $0,5 \pm 0,2$  mm in vertikaler Richtung gemessen.



**Abbildung 6:** Screenshot der c4D-Software zeigt die Patientenoberfläche eines Catalyst-Scans (Isozentrum markiert als Punkt an der rechten Brustwand). Im unteren Abschnitt werden die Messungen während einer Behandlungssitzung über die Zeit dargestellt. Die einzelnen Striche zeigen die Höhe des Abweichungsvektors in Millimeter über den beobachteten Zeitraum an. Die grauen Balken direkt über der Zeitskala präsentieren den Beam-on-Status

### 3.1 Statistische Analysen

Für klinisch-pathologische Parameter wurde eine deskriptive statistische Analyse durchgeführt. Nachfolgend wurden alle vorliegenden Daten aus dem Catalyst-Software-Tool „c4D“ analysiert. Um die maximale Abweichung während einer Behandlungssitzung zu ermitteln, wurde nach der maximalen Höhe des entsprechenden Abweichungsvektors vom Isozentrum, sowie dem Maximalwert entlang jeder einzelnen Achse (lateral, longitudinal und vertikal) gesucht. Die Ergebnisse wurden in weiterer Folge in zwei Gruppen eingeteilt. Eine Gruppe enthielt dabei nur jene Messwerte, die während der Einschaltzeit des Therapiestrahls des Linearbeschleunigers aufgenommen wurden (demnach Messungen während der tatsächlichen Dosisapplikation; Beam-on-Zeit), und die andere Gruppe beinhaltete alle

Messungen während der gesamten Behandlungssitzung, vom ersten Einschalten bis zum letzten Ausschalten der Röntgenstrahlung, was als Behandlungszeit bzw. Sitzungszeit definiert wurde. Im zweiten Fall sind damit auch eventuelle Störfaktoren für das Catalyst-System, wie insbesondere die Bewegung der Gantry in die Beobachtung miteingeschlossen.

Die Ergebnisse entlang der drei Achsen wurden in einem 3D-Streuplot dargestellt. Außerdem erfolgte eine Darstellung mit Histogrammen und Boxplots, sowie zusätzlich zur prozentualen Abschätzung der Abweichung über alle Datensamples und indirekt damit auch über die beobachtete Zeitdauer mit empirischen kumulativen Verteilungsfunktionen.

Mit einem t-Test wurde bewertet, ob die mittleren Abweichungen entlang der drei Achsen im Vergleich zu Null statistisch signifikant sind. Zusätzlich wurde zur Analyse der Unterschiede in den Verteilungen zwischen den drei möglichen Richtungen (lateral, longitudinal und vertikal) der Friedman-Test für gekoppelte Stichproben und eine Bonferroni-Methode als Post-Hoc-Analyse angewandt.

Um etwaige Korrelationen zwischen verschiedenen Parametern festzustellen wurde der Kendall-Korrelationskoeffizient bestimmt.

Für die Äquivalenztestung wurde ein robuster, einseitig getrimmter t-Test (TOST) von Yuen und Dixon (1973) verwendet (Parameter:  $\alpha=0.05$ ,  $\epsilon=0.05$ ,  $tr=0.2$ ). Hierbei wird geprüft, ob die Differenz der Mittelwerte zweier Proben, die verglichen werden sollen, innerhalb einer definierten Spannweite liegen. [43 44]

Da prinzipiell keiner der Parameter in dieser Studie normalverteilt war, wurden zur zuverlässigen Beschreibung von Datenverteilungen auch zusätzliche Informationen wie der Median, Quantile und das 95%-Konfidenzintervall angegeben.

Für alle statistischen Tests bzw. Analysen wurde ein Signifikanzniveau von  $\alpha=0,05$  definiert.

## 3.2 Verwendete Software

Folgende Software-Tools wurden im Rahmen dieser Arbeit verwendet:

- c4D-Software Tool zur Datenakquirierung (C-RAD, Uppsala, Schweden)

- MATLAB Release 2016a (The MathWorks, Inc., Natick, Massachusetts, USA) wurde sowohl für die Datenextraktion als auch für die Datenverarbeitung verwendet
- R 3.3.2 mit Bibliotheken (ggplot2, plot3D, R.matlab, equivalence) für statistische Analysen

## 4 Resultate

### 4.1 Deskriptive Analyse

Die vorliegende Studienkohorte umfasste 104 Patientinnen mit einem mittleren Alter bei Diagnose von 59 Jahren (Bereich: 27-86 Jahre). Die Tumorlokalisation war überwiegend rechtsseitig (65/104 [62,5%]), da viele Patienten mit linksseitigem Brustkrebs mit einer DIBH-Technik behandelt wurden, welches ein Ausschlusskriterium für die vorliegende Studie war. Die meisten Patienten hatten einen Brustkrebs im Frühstadium, klassifiziert als pT1 (50/104 [48%]) oder pT2 (36/104 [34,6%]) mit überwiegend negativem Nodalstatus pN0 (69/104 [66,3%]). 62 Patienten (59,6%) erhielten ein konventionell fraktioniertes Bestrahlungsschema der Brust- oder Thoraxwand mit einer Einzeldosis von 2 Gy bis zu einer Gesamtdosis von 50 Gy. 17% erhielten eine zusätzliche Bestrahlung der infra-/supraklavikulären Lymphknoten und 16% eine sequentielle Boost-Bestrahlung des Tumorbettes mit 5x 2 Gy oder 8x 2 Gy. Außerdem erhielten 42 Patienten (40,4%) einen hypofraktionierten Behandlungsplan mit einer Dosis von 2,67 Gy pro Fraktion bis zu einer Gesamtdosis von 40 Gy.

**Tabelle 2** gibt einen Überblick über die absoluten und relativen Inzidenzen für verschiedene klinische und pathologische Parameter.

Insgesamt wurden 2028 Behandlungssitzungen, sowohl während der Beam-on-Zeit, als auch während der gesamten Behandlungssitzung (einschließlich der Zeit während der Gantry-Bewegungen) ausgewertet. Die mittlere Behandlungsdauer betrug 154 Sekunden (Standardabweichung SD = 53 Sekunden) (95%-Konfidenzintervall[KI]: [79 - 268] Sekunden), die mittlere Einschaltdauer  $55 \pm 16$  Sekunden (95%-KI: [31 - 90] Sekunden).

**Tabelle 3** zeigt einerseits den Mittelwert, Median und das 95%-KI der maximalen Verschiebungen während einer Behandlungsfraktion (n=2028 Sitzungen), aufgeteilt in zwei Gruppen: eine mit Datenpunkten nur während der Beam-on-Zeit und eine Gruppe mit Beobachtung aller Datenpunkte während der gesamten Behandlungssitzung. Während der Beam-on-Zeit betrug das Maximum des Abweichungsvektors  $1,93 \pm 1,14$  mm (Median=1,63 mm) und das 95%-KI [0,48 - 4,65] mm gegenüber  $2,34 \pm 1,40$  mm (Median=2,03 mm) und 95%-KI [0,78 - 5,35] mm für die gesamte Behandlungszeit.

Über 99% der Beam-on-Zeit betrug die Amplitude des Abweichungsvektors weniger als 4,45 mm.

Als weitere Analyse im zweiten Teil der **Tabelle 3** wurden nicht nur die Maximalwerte, sondern alle Datenpunkte für die beiden Gruppen ausgewertet. In diesem Fall sind die Ergebnisse zwischen den beiden Gruppen recht ähnlich. Die Amplitude des Abweichungsvektors während der Einschaltzeit betrug  $1,12 \pm 0,98$  mm, die mittlere Amplitude 0,78 mm (95%-KI: [0,11- 3,77] mm). Lateral (Mittelwert= $0,08 \pm 0,65$  mm, Median=0,06 mm, 95%-KI: [-1,24 - 1,48] mm), longitudinal (Mittelwert= $0,09 \pm 0,81$  mm, Median=0,04 mm, 95%-KI: [-1,79 - 2,17] mm) und vertikal (Mittelwert= $0,39 \pm 0,98$  mm, Median=0,36 mm, 95%-KI: [-1,64 - 2,60] mm).

| Parameter                         | Absolut (%)      |
|-----------------------------------|------------------|
| <b>Alter bei Diagnosestellung</b> | Jahre            |
| Mittelwert $\pm$ SD               | 59.7 $\pm$ 13.3  |
| Median (Bereich)                  | 59.0 (50.0-70.0) |
| <b>Tumorlokalisation</b>          |                  |
| links                             | 39 (37.5%)       |
| rechts                            | 65 (62.5%)       |
| <b>Tumorstadium</b>               |                  |
| pTis                              | 10 (9.6%)        |
| pT1                               | 50 (48%)         |
| pT2                               | 36 (34.6%)       |
| pT3                               | 4 (3.8%)         |
| pT4                               | 4 (3.8%)         |
| <b>Nodalstatus</b>                |                  |
| pN0                               | 69 (66.3%)       |
| pN1                               | 22 (21.2%)       |

|                                  |            |
|----------------------------------|------------|
| pN2                              | 9 (8.7 %)  |
| pNx                              | 4 (3.8 %)  |
| <b>Fraktionierungskonzept</b>    |            |
| Normofraktioniert (2/50 Gy)      | 62 (59.6%) |
| Hypofraktioniert (2.67/40 Gy)    | 42 (40.4%) |
| <b>Radiotherapie-Zielvolumen</b> |            |
| Gesamte Brust                    | 88 (84.6%) |
| Thoraxwand                       | 16 (15.4%) |

**Tabelle 2:** Deskriptive klinische und pathologische Eigenschaften der Studienkohorte (n=104)

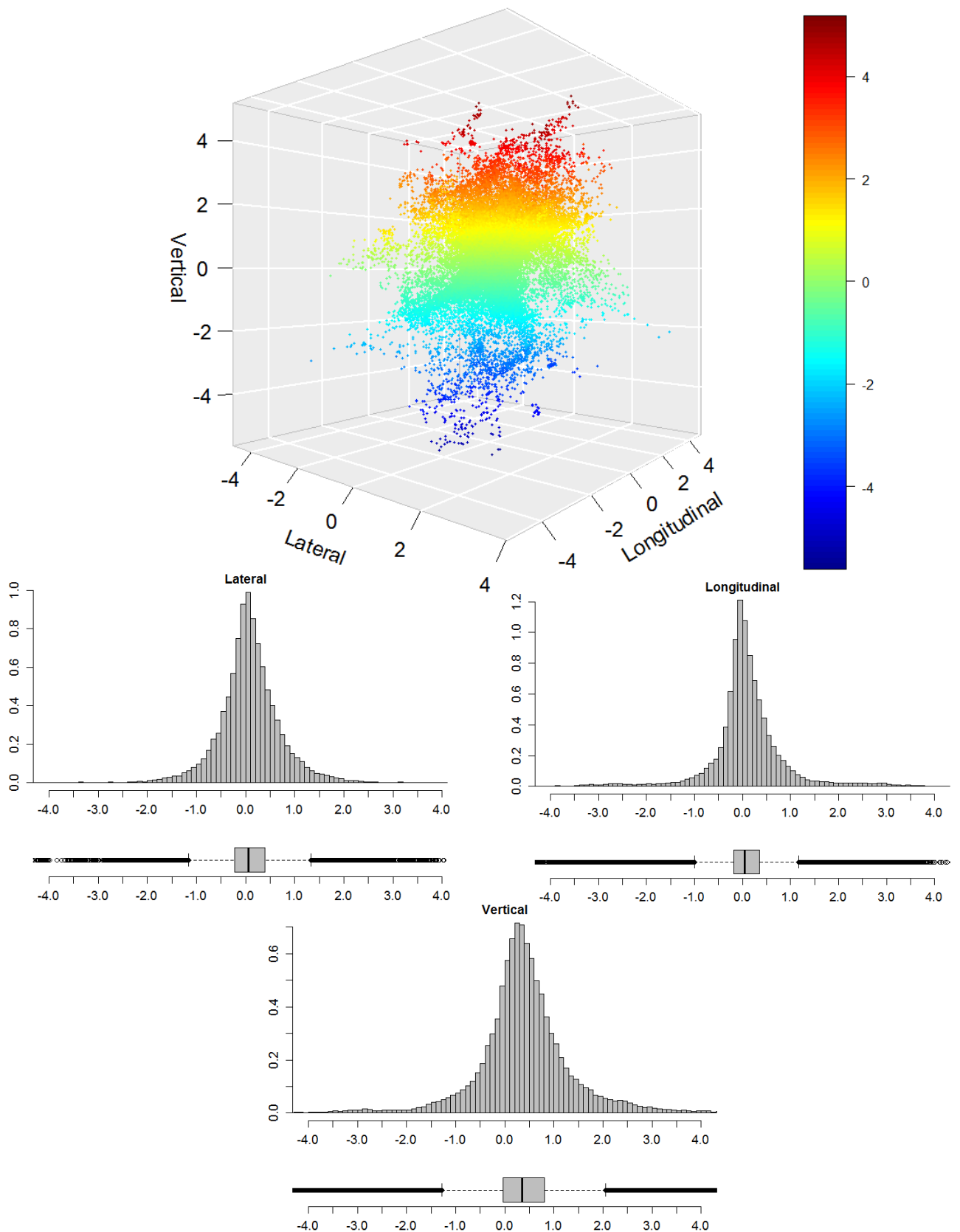


|  | Beam on - Zeit       |             |                |  | Gesamte Behandlungssitzung |             |                |
|--|----------------------|-------------|----------------|--|----------------------------|-------------|----------------|
| <i>Maximale Abweichung pro Fraktion (N=2028)</i> | Mittelwert ± SD [mm] | Median [mm] | 95%-KI [mm]    |  | Mittelwert ± SD [mm]       | Median [mm] | 95%-KI [mm]    |
| Lateral  | 0.18 ± 1.06          | 0.38        | [-1.88 – 2.1]  |  | -0.04 ± 1.39               | -0.25       | [-2.67 – 2.3]  |
| Longitudinal                                     | 0.17 ± 1.32          | 0.34        | [-2.89 – 3.11] |  | 0.10 ± 1.71                | 0.45        | [-3.36 – 3.23] |
| Vertikal   | 0.68 ± 1.53          | 0.84        | [-2.9 – 3.55]  |  | 0.70 ± 1.87                | 1.07        | [-3.62 – 3.74] |
| Amplitude des Abweichungsvektors                 | 1.93 ± 1.14          | 1.63        | [0.48 – 4.65]  |  | 2.34 ± 1.40                | 2.03        | [0.78 – 5.35]  |
|  |                      |             |                |  |                            |             |                |
| <i>Alle Datenwerte je Fraktion</i>               |                      |             |                |  |                            |             |                |
| Lateral  | 0.08 ± 0.65          | 0.06        | [-1.24 – 1.48] |  | 0.07 ± 0.67                | 0.06        | [-1.32 – 1.49] |
| Longitudinal                                     | 0.09 ± 0.81          | 0.04        | [-1.79 – 2.17] |  | 0.10 ± 0.84                | 0.05        | [-1.78 – 2.15] |
| Vertikal   | 0.39 ± 0.98          | 0.36        | [-1.64 – 2.60] |  | 0.43 ± 1.03                | 0.40        | [-1.79 – 2.67] |
| Amplitude des Abweichungsvektors                 | 1.12 ± 0.98          | 0.78        | [0.11 – 3.77]  |  | 1.19 ± 0.99                | 0.88        | [0.13 – 3.8]   |

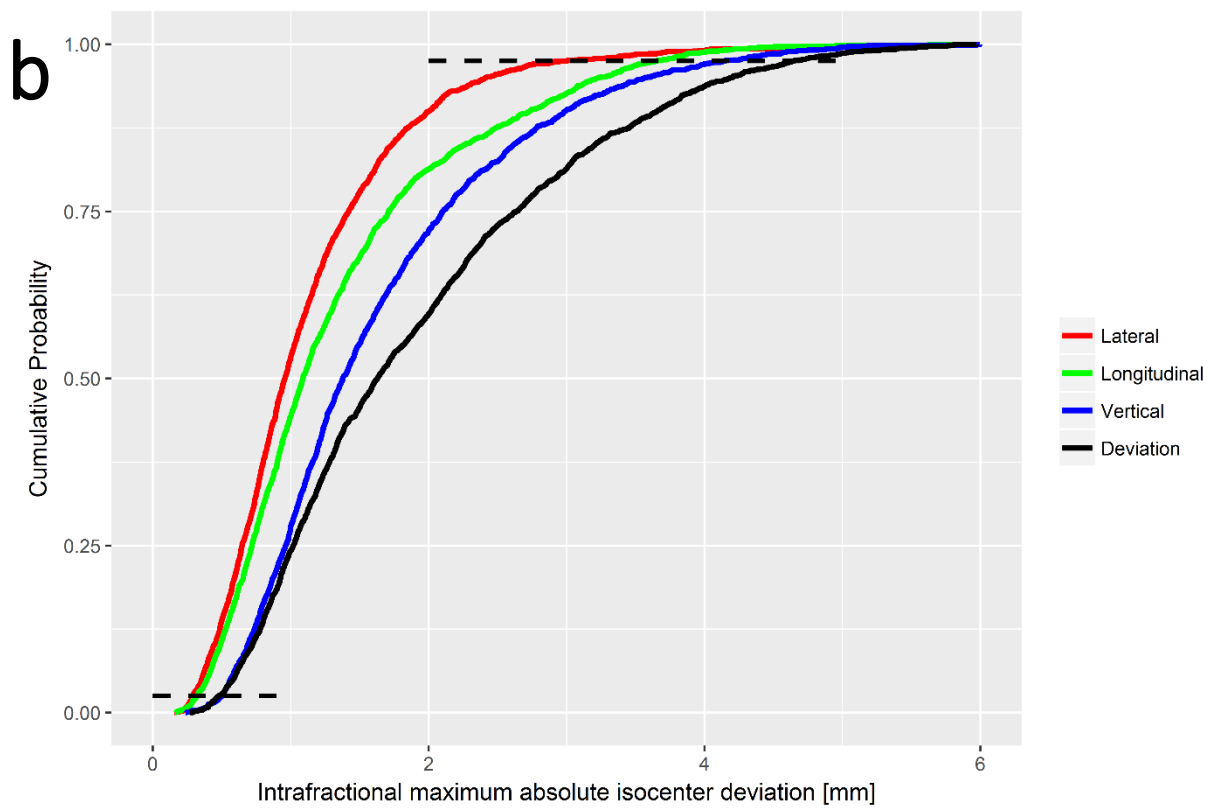
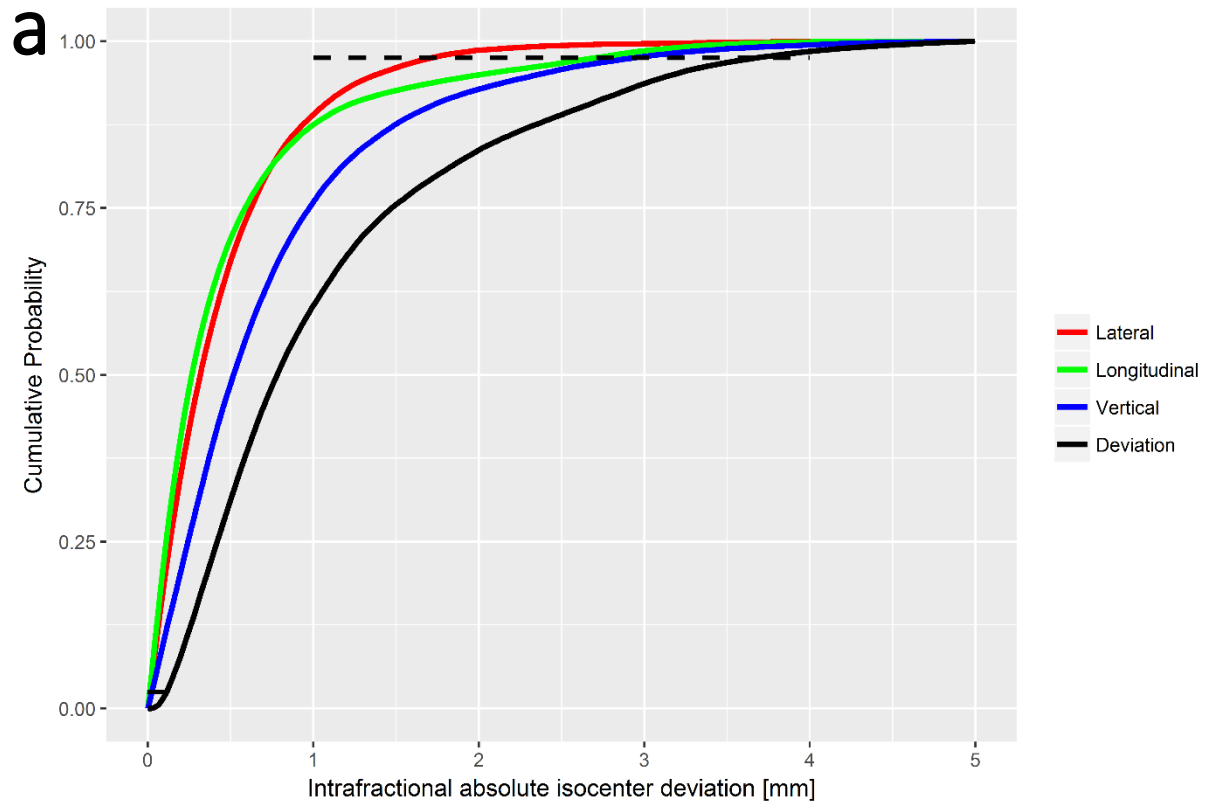
**Tabelle 3:** Deskriptive Analyse der translatorischen Abweichungen entlang der drei Achsen, aufgeteilt nach maximalen Abweichungen während einer Behandlungssitzung und Analyse aller Datensamples während einer Behandlungssitzung. Darüber hinaus wurden die Beobachtungsergebnisse in Samples nur während der Beam-on-Zeit und während der gesamten Behandlungszeit aufgeteilt (n=104 Patienten, Sitzungen=2028)

**Abbildung 7** ist ein 3D-Streudiagramm aller Datenpunkte während der Beam-on-Zeit (für alle Patienten und alle Therapiefraktionen) in Quer-, Längs- und Vertikalrichtung. Es gibt einen Überblick darüber, wie die Datensamples im dreidimensionalen Raum verteilt sind. Zusätzlich sieht man im unteren Bereich drei Histogramme mit Boxplots, um die Verteilungen entlang der drei Achsen zu visualisieren, die quasi symmetrisch und in etwa im Sinne einer Normalverteilung um einen Mittelwert ungleich von Null verteilt sind.

**Abbildung 8 (a & b)** zeigt kumulative empirische Verteilungsfunktionen für einerseits alle Isozentrumsabweichungen, sowie andererseits nur die max. Amplituden während aller Behandlungssitzungen aller Patienten für alle drei Raumachsen (lateral, longitudinal und vertikal) sowie für den Abweichungsvektor selbst. Das 95%-Konfidenzintervall ist als schwarz gestrichelte Linie eingezeichnet. Die Verteilungsfunktionen sollen einen übersichtlichen Eindruck verschaffen, wie die Isozentrumsabweichungen kumulativ prozentual über alle Datenpunkte verteilt sind.



**Abbildung 7:** 3D - Streudiagramm, das die Abweichung um das Isozentrum in Millimetern mit allen Patienten und allen Therapiefraktionen während der Beam-on-Zeit zeigt (vertikale Abweichungen sind farblich codiert); zusätzliche Histogramme und Boxplots für die laterale, longitudinale und vertikale Achse (N=104 Patienten, 69654 Punkte)



**Abbildung 8:** a) empirische kumulative Verteilungsfunktionen für absolute Isozentrumabweichungen in Millimetern entlang der drei Raumachsen und den

Abweichungsvektor während der Beam-on-Zeit; **b)** empirische kumulative Verteilungsfunktionen für maximale absolute Isozentrumabweichungen; horizontale gestrichelte schwarze Linien markieren die untere [2,5% entsprechend 0.025] und obere Grenze [97,5% entsprechend 0.975] des 95%-Konfidenzintervalls.

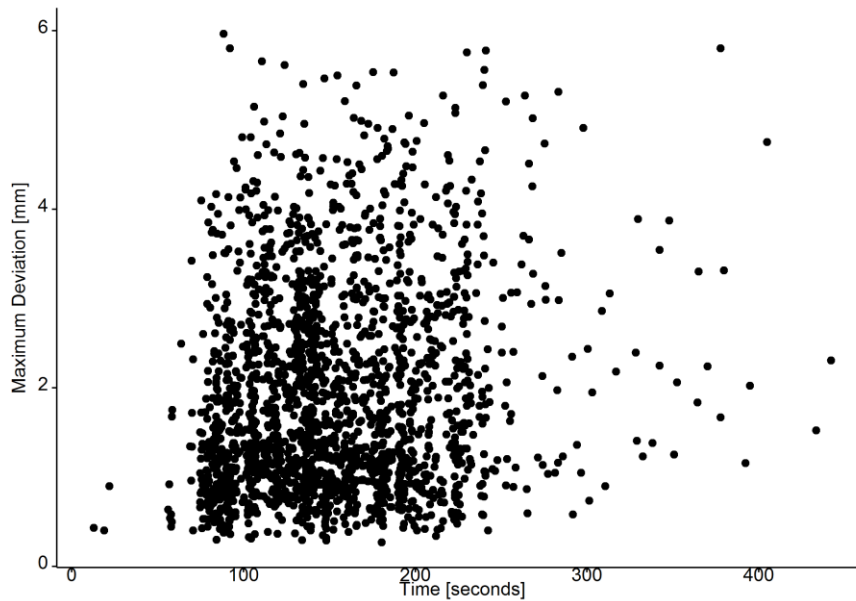
## 4.2 Mittlere Abweichung der Verteilungen im 3D-Raum

Für alle drei räumliche Achsen (lateral, longitudinal und vertikal) waren die Ergebnisse der t-Tests zur Analyse der mittleren Abweichungen im Vergleich zu einem Wert von Null, statistisch signifikant ( $p < 0,01$ ). Dies bedeutet, dass ein Drift des Isozentrums während der Behandlung entlang aller Achsen deutlich größer als Null vorliegt. Friedmans Ranganalyse für gekoppelte Stichproben auf maximale Verschiebung während der Beam-on-Zeit ergab einen signifikanten Unterschied der Verteilungen entlang der drei Achsen ( $p < 0,01$ ). Post-hoc Dunn-Bonferroni-Tests zeigten allerdings keine Driftähnlichkeit zwischen den drei möglichen Achsen untereinander.

Mann-Whitney-U-Tests für die bestrahlte Seite am Patienten (links vs. rechts) zeigten keinen signifikanten Unterschied in der maximalen Abweichung ( $p = 0,85$ ). Des Weiteren gab es keinen Unterschied zwischen Brust- und Thoraxwand-Bestrahlung ( $p = 0,92$ ).

## 4.3 Korrelationsanalysen

Die Korrelationsanalyse zeigte nur eine sehr schwache Korrelation zwischen der maximalen Höhe der Abweichung und der Zeitdauer der Behandlung (Kendall-Tau = 0,082,  $p < 0,01$ ; **siehe Abbildung 9**). Weiterhin wurde zwischen vertikaler und longitudinaler (Kendall-Tau = 0,362,  $p < 0,01$ ) Abweichung, sowie zwischen vertikaler und lateraler (Kendall-Tau = -0,031,  $p = 0,04$ ) Abweichung eine signifikante Korrelation nachgewiesen.



**Abbildung 9:** Korrelation zwischen maximale Höhe der Abweichung und der Zeitdauer der Behandlung

## 4.4 TOST

Der TOST für die Äquivalenz zwischen der Beam-on-Zeit und der gesamten Behandlungs-Zeit der maximalen Verschiebung in alle drei Richtungen war nicht signifikant ( $p > 0,05$ ). Dies ist als Ungleichheit der Verteilungen zu interpretieren, mit größeren Schwankungen während z.B. während der Gantry-Bewegung, wenn das Sichtfeld zumindest einer Kamera des Catalyst-Systems von der Gantry verdeckt wird.

Bei der Betrachtung aller Datenpunkte wurde für die laterale und longitudinale Richtung eine Ähnlichkeit ( $p < 0,01$ ) zwischen der Beam-on-Zeit und der gesamten Behandlungs-Zeit, nicht aber für die vertikale Richtung ( $p = 0,06$ ) nachgewiesen.

## 5 Diskussion

Die vorliegende Studie beschäftigt sich mit der Qualitätssicherung bei der Brustbestrahlung. Dazu wurde die intrafraktionelle Überwachung der Patientenoberfläche mit einem optischen, nicht-invasiven Verfahren evaluiert. Die hier vorgestellten Ergebnisse stellen die bisher größte Patientenpopulation (104 Patienten mit insgesamt über 2000 Behandlungssitzungen) im intrafraktionellen Bewegungsmanagement durch den Einsatz eines optischen Oberflächen-Scanning-System für die Brustkrebs-Radiotherapie dar und sollten einen ausreichend großen Datensatz für eine zuverlässige Schlussfolgerung darstellen. Da die maximalen Einzelabweichungen während der Dosisapplikation die mitunter wichtigsten Komponenten für eine ausreichende Abdeckung innerhalb der angewendeten Sicherheitsabstände (PTV) sein können, haben wir sie getrennt von den anderen Samples, die während der gesamten Behandlungszeit aufgezeichnet wurden, analysiert. Während der alleinigen Beam-on-Zeit wurde eine maximale Abweichung (Amplitude des Vektors) von  $1,93 \pm 1,14$  mm (95%-KI: 0,48 - 4,65 mm) ermittelt. Entlang der lateralen Achse waren die Abweichungen geringer (95%-KI: -1,88 - 2,1 mm) als auf der longitudinalen (95%-KI: -2,89 - 3,11 mm) oder vertikalen (95%-KI: -2,9 - 3,55 mm) Achse. Bei Betrachtung aller Datensamples während der gesamten Behandlungssitzung wurde eine laterale Abweichung von  $0,08 \pm 0,65$  mm, eine longitudinale von  $0,09 \pm 0,81$  mm und eine vertikale von  $0,39 \pm 0,98$  mm ermittelt.

Weitere Techniken zur intrafraktionellen Bewegungsanalyse bei der Brustbestrahlung wurden in der Literatur berichtet und diskutiert. Eine Option ist ein Monitoring über Verifikationsaufnahmen, wie sie von Hirata et al. beschrieben wurde.[45] Die Autoren verwendeten orthogonale Verifikationsaufnahmen vor und nach der Behandlung bei der Teilbrustbestrahlung von 23 Patientinnen, um interne Bewegungen von chirurgischen Clips zu beobachten. Das Ausmaß der intrafraktionellen Bewegung war richtungsabhängig, z.B. zeigte sie ein systemischer Drift von 1,5 mm in posteriorer Richtung. Dieser war jedoch auch von den Eigenschaften des Patienten und der Lage der Tumorphöhle abhängig.

Yue et al. verfolgten einen ähnlichen Ansatz und verglichen ein Marker- und Knochen-basiertes Matching von fluoroskopischen Verifikationsaufnahmen mit Referenzbildern. Es wurde eine durchschnittliche intrafraktionelle Bewegung von 4,2 mm (Marker-

basiert) vs. 2,6 mm (Knochen-basiert) festgestellt.[46] Später beschrieben Yue et. al. eine seitenabhängige Bewegung entlang der lateralen Achse zwischen links- und rechtsseitigen Brustkrebspatientinnen.[47]

Thomsen et al. wendeten eine Methode an, bei der kontinuierliche Verifikationsaufnahmen mit einer Frequenz von 7,5 Hz über zwei orthogonale Einstellfelder durchgeführt werden. Bei Bestrahlung in freier Atmung war die Amplitude der intrafraktionellen Brustwandbewegung im Mittel  $2,0 \pm 0,7$  mm und maximal 8 mm.[48]

Die größten Nachteile bei der Verwendung von Verifikationsaufnahmen für die Bewegungsanalyse sind die zusätzliche Strahlenbelastung und die Beschränkung auf Knochen- oder Marker-basierte Matching-Strategien. Insbesondere beim Knochenmatching können die Ergebnisse von der tatsächlichen Bewegung des Weichgewebes deutlich abweichen. Dennoch blieben die berichteten Ergebnisse aus der Literatur innerhalb von 1 cm in jede Richtung und sind damit vergleichbar mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie.

Eine weitere Strategie wurde von der Gruppe Kinoshita et al. beschrieben. Hier wurde ein Goldmarker in der Nähe der Brustwarze auf die Haut der Patientinnen positioniert und mittels eines fluoroskopischen Echtzeit-Tracking-Systems überwacht. Der Drift lag innerhalb weniger Millimeter.[49]

Eine optische Methode zur Messung intrafraktioneller Bewegungen wurde von Ricotti et al. berichtet, die ein optisches System mit Infrarot-reflektierenden Oberflächenmarkern für das Bewegungsmonitoring verwendeten. Aufgrund der hohen Samplefrequenz konnte die Arbeitsgruppe das Bewegungsmuster in einen Grunddrift und in eine respiratorisch bedingte Komponente unterteilen. Die Messungen waren sehr zeitaufwändig, da vor jeder Sitzung eine Kalibrierung erforderlich war und den Patienten mehrere Oberflächenmarker an der Brustwand angebracht werden mussten. Im Gegensatz dazu, waren in unserer Arbeit keine zusätzlichen Marker erforderlich. Die von Ricotti und Kollegen berichteten Ergebnisse scheinen jedoch mit unseren Analysen vergleichbar zu sein. Die Autoren berechneten eine Grunddrift von  $0 \pm 1,1$  mm in lateraler Richtung,  $-0,5 \pm 1,7$  mm in longitudinaler Richtung und von  $-1,4 \pm 1,8$  mm in vertikaler Richtung.[12]



Wiant et al. analysierten Daten von 33 Patienten während 831 Bestrahlungssitzungen und konnten eine starke Korrelation zwischen Drift und der Dauer der Bestrahlungssitzung feststellen. Die meisten Patienten blieben innerhalb eines 5-Millimeter-Abweichungsbereichs.[50] Verglichen mit dieser Studie gab es auch in unserer Serie eine schwache Korrelation zwischen der Zeitdauer der Bestrahlung und der maximalen Höhe des Verschiebungsvektors.

Jensen et al. verwendeten ein selbst entwickeltes Lasersystem zur Messung von Bewegungen entlang der anterior-posterioren (AP)-Richtung. Es konnte ein Drift in posteriorer Richtung von -1,3 mm am Ende der Bestrahlungsfraction nachgewiesen werden. Außerdem kam es bei etwa 4% der Patienten zu einem Drift von über 5 mm nach einer Zeit von 5 Minuten.[51]

Im Rahmen eines moderneren Ansatzes analysierten Acharya et al. die intrafraktionelle Bewegung mit Hilfe der Magnetresonanztomographie (MRT) und errechneten eine intrafraktionelle Tumorbettverschiebung von etwa  $0,6 \pm 0,4$  mm entlang der Längs- und Vertikalachse. Die mittlere Differenz zwischen geplanter und abgegebener Dosis lag jedoch innerhalb von einem Prozent.[52]

Auch Van Heijst et. al. verwendeten die MRT mit zwei Zeitskalen (2D- und 3D-MRT) und konnten eine mittlere Abweichung von etwa 2 vs. 2,2 mm feststellen.[53] Die MR-Bildgebung während der RT stellt einen eleganten und vielversprechenden Ansatz dar, um die Zielvolumina in Echtzeit zu verfolgen, insbesondere ist es für Weichteile wie zum Beispiel das Brustgewebe gut geeignet. Im Vergleich zu anderen hier beschriebenen Systemen sind diese bildgesteuerten MR-Linac-Systeme jedoch immer noch sehr kostspielig und in der klinischen Praxis noch nicht weit verbreitet.

Eine Limitation der vorliegenden Studie ist die potentielle Beeinflussung der Messergebnisse der intrafraktionellen Beobachtung während der Gantry-Rotation. Unter bestimmten Winkeln kann die Gantry eine der drei Kameras des Catalyst-Systems maskieren, was zu irreführenden Messwerten führen kann. Diese Situation kann durch höhere Abweichungen während der gesamten Behandlungszeit im Vergleich zu den Ergebnissen der alleinigen Beam-on-Zeit beobachtet werden (siehe **Tabelle 3**). Da in der vorliegenden Studie jedoch nur Patienten rekrutiert wurden, die eine 3D-konforme Radiotherapie erhielten und die Gantry hierbei während der Beam-

on-Zeit immer in einer festen Position steht, ist dieses technische Problem für die vorliegende Analyse von untergeordneter Bedeutung.

Eine weitere Einschränkung dieser Studie ist eine technische Einschränkung, welche es verhindert die Atemexkursionen anhand der vorliegenden Daten zu beobachten und zu analysieren, da sie während der Integrationszeit durch die Software herausgemittelt werden und die Samplerate dafür zu niedrig ist.

Zusammenfassend zeigte die vorliegende Studie, dass die intrafraktionelle Bewegung von 2028 Brust-Bestrahlungen immer innerhalb von fünf Millimetern in alle Raumachsen lag. Dies entspricht der klinisch am häufigsten angewandten Sicherheitssäume für das PTV von 5mm, welche aufgrund der vorliegenden Analyse als ausreichend eingeschätzt werden können.[54] Ein weiterer Aspekt bezüglich der Implikationen der vorliegenden Ergebnisse für die Bestrahlungsplanung könnte die IMRT betreffen. Die Anwendung von Auto-Flash-Tools zielt in der Regel darauf ab, intrafraktionelle Patientenbewegungen oder Setup-Fehler zu berücksichtigen. Auf Basis der vorliegenden Ergebnisse könnten typischerweise verwendete Sicherheitsmargins von bis zu 2,5 cm erheblich reduziert werden.[55]

Aufgrund der großen Anzahl der hier analysierten Daten (2028 Bestrahlungssitzungen bei 104 Patienten) und der detailliert berichteten Ergebnisse spezifischer Abweichungen (<5mm) erwies sich das in der vorliegenden Studie verwendete optische Oberflächenscansystem als einfaches und präzises Werkzeug für das intrafraktionelle Bewegungsmanagement von Brustkrebs-Patientinnen. Zudem ist es ein für die Patienten absolut sicheres, nicht-invasives Messverfahren, das ohne zusätzliche Strahlenbelastung auskommt.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Mondal D, Sharma DN. External beam radiation techniques for breast cancer in the new millennium: New challenging perspectives. *Journal of the Egyptian National Cancer Institute* 2016;**28**(4):211-18 doi: 10.1016/j.jnci.2016.08.001[published Online First: Epub Date]].
2. Bailey DW, Kumaraswamy L, Bakhtiari M, et al. EPID dosimetry for pretreatment quality assurance with two commercial systems. *Journal of applied clinical medical physics* 2012;**13**(4):3736 doi: 10.1120/jacmp.v13i4.3736[published Online First: Epub Date]].
3. van Tienhoven G, Lanson JH, Crabeels D, et al. Accuracy in tangential breast treatment set-up: a portal imaging study. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 1991;**22**(4):317-22
4. Koseoglu FG, Tuncel N, Kizildag AU, et al. Assessment of setup accuracy in patients receiving postmastectomy radiotherapy using electronic portal imaging. *Radiation medicine* 2007;**25**(2):45-52 doi: 10.1007/s11604-006-0102-6[published Online First: Epub Date]].
5. Yue NJ, Li X, Beriwal S, et al. The intrafraction motion induced dosimetric impacts in breast 3D radiation treatment: a 4DCT based study. *Medical physics* 2007;**34**(7):2789-800 doi: 10.1118/1.2739815[published Online First: Epub Date]].
6. George R, Keall PJ, Kini VR, et al. Quantifying the effect of intrafraction motion during breast IMRT planning and dose delivery. *Medical physics* 2003;**30**(4):552-62 doi: 10.1118/1.1543151[published Online First: Epub Date]].
7. Djajaputra D, Li S. Real-time 3D surface-image-guided beam setup in radiotherapy of breast cancer. *Medical physics* 2005;**32**(1):65-75 doi: 10.1118/1.1828251[published Online First: Epub Date]].
8. Bert C, Metheany KG, Doppke KP, et al. Clinical experience with a 3D surface patient setup system for alignment of partial-breast irradiation patients. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2006;**64**(4):1265-74 doi: 10.1016/j.ijrobp.2005.11.008[published Online First: Epub Date]].
9. Walter F, Freisleder P, Belka C, et al. Evaluation of daily patient positioning for radiotherapy with a commercial 3D surface-imaging system (Catalyst). *Radiation oncology* 2016;**11**(1):154 doi: 10.1186/s13014-016-0728-1[published Online First: Epub Date]].
10. Stieler F, Wenz F, Shi M, et al. A novel surface imaging system for patient positioning and surveillance during radiotherapy. A phantom study and clinical evaluation. *Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Rontgengesellschaft [et al]* 2013;**189**(11):938-44 doi: 10.1007/s00066-013-0441-z[published Online First: Epub Date]].
11. Crop F, Pasquier D, Baczkiewicz A, et al. Surface imaging, laser positioning or volumetric imaging for breast cancer with nodal involvement treated by helical TomoTherapy. *Journal of applied clinical medical physics* 2016;**17**(5):1-12 doi: 10.1120/jacmp.v17i5.6041[published Online First: Epub Date]].
12. Ricotti R, Ciardo D, Fattori G, et al. Intra-fraction respiratory motion and baseline drift during breast Helical Tomotherapy. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 2017;**122**(1):79-86 doi: 10.1016/j.radonc.2016.07.019[published Online First: Epub Date]].
13. Gaisberger C, Steininger P, Mitterlechner B, et al. Three-dimensional surface scanning for accurate patient positioning and monitoring during breast cancer radiotherapy. *Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Rontgengesellschaft [et al]* 2013;**189**(10):887-93 doi: 10.1007/s00066-013-0358-6[published Online First: Epub Date]].
14. Willoughby T, Lehmann J, Bencomo JA, et al. Quality assurance for nonradiographic radiotherapy localization and positioning systems: report of Task Group 147. *Medical*

- physics 2012;**39**(4):1728-47 doi: 10.1118/1.3681967[published Online First: Epub Date]].
15. Lee EK, Fox T, Crocker I. Simultaneous beam geometry and intensity map optimization in intensity-modulated radiation therapy. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2006;**64**(1):301-20 doi: 10.1016/j.ijrobp.2005.08.023[published Online First: Epub Date]].
  16. Verellen D, De Ridder M, Linthout N, et al. Innovations in image-guided radiotherapy. *Nature reviews Cancer* 2007;**7**(12):949-60 doi: 10.1038/nrc2288[published Online First: Epub Date]].
  17. Sterzing F, Engenhart-Cabillic R, Flentje M, et al. Image-guided radiotherapy: a new dimension in radiation oncology. *Deutsches Arzteblatt international* 2011;**108**(16):274-80 doi: 10.3238/arztebl.2011.0274[published Online First: Epub Date]].
  18. Langen KM, Jones DT. Organ motion and its management. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2001;**50**(1):265-78
  19. Bert C, Herfarth K. Management of organ motion in scanned ion beam therapy. *Radiation oncology* 2017;**12**(1):170 doi: 10.1186/s13014-017-0911-z[published Online First: Epub Date]].
  20. Verhey LJ. Immobilizing and Positioning Patients for Radiotherapy. *Seminars in radiation oncology* 1995;**5**(2):100-14 doi: 10.1054/SRAO00500100[published Online First: Epub Date]].
  21. Dawson LA, Sharpe MB. Image-guided radiotherapy: rationale, benefits, and limitations. *The Lancet Oncology* 2006;**7**(10):848-58 doi: 10.1016/S1470-2045(06)70904-4[published Online First: Epub Date]].
  22. Jensen HR, Hansen O, Hjelm-Hansen M, et al. Inter- and intrafractional movement of the tumour in extracranial stereotactic radiotherapy of NSCLC. *Acta oncologica* 2008;**47**(7):1432-7 doi: 10.1080/02841860802251567[published Online First: Epub Date]].
  23. Han B, Najafi M, Cooper DT, et al. Evaluation of transperineal ultrasound imaging as a potential solution for target tracking during hypofractionated radiotherapy for prostate cancer. *Radiation oncology* 2018;**13**(1):151 doi: 10.1186/s13014-018-1097-8[published Online First: Epub Date]].
  24. Xie Y, Djajaputra D, King CR, et al. Intrafractional motion of the prostate during hypofractionated radiotherapy. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2008;**72**(1):236-46 doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.04.051[published Online First: Epub Date]].
  25. Jones S, Fitzgerald R, Owen R, et al. Quantifying intra- and inter-fractional motion in breast radiotherapy. *Journal of medical radiation sciences* 2015;**62**(1):40-6 doi: 10.1002/jmrs.61[published Online First: Epub Date]].
  26. Kerkmeijer LG, Fuller CD, Verkooijen HM, et al. The MRI-Linear Accelerator Consortium: Evidence-Based Clinical Introduction of an Innovation in Radiation Oncology Connecting Researchers, Methodology, Data Collection, Quality Assurance, and Technical Development. *Frontiers in oncology* 2016;**6**:215 doi: 10.3389/fonc.2016.00215[published Online First: Epub Date]].
  27. Raaymakers BW, Jurgenliemk-Schulz IM, Bol GH, et al. First patients treated with a 1.5 T MRI-Linac: clinical proof of concept of a high-precision, high-field MRI guided radiotherapy treatment. *Physics in medicine and biology* 2017;**62**(23):L41-L50 doi: 10.1088/1361-6560/aa9517[published Online First: Epub Date]].
  28. Pollard JM, Wen Z, Sadagopan R, et al. The future of image-guided radiotherapy will be MR guided. *The British journal of radiology* 2017;**90**(1073):20160667 doi: 10.1259/bjr.20160667[published Online First: Epub Date]].
  29. Sliney DH. What is light? The visible spectrum and beyond. *Eye* 2016;**30**(2):222-9 doi: 10.1038/eye.2015.252[published Online First: Epub Date]].
  30. Schubert EF. *Light-Emitting Diodes*. 2 ed. Cambridge: Cambridge University Press, 2006.

31. Boyle WS, Smith GE. Charge coupled semiconductor devices. The Bell System Technical Journal 1970;**49**(4):587-93 doi: 10.1002/j.1538-7305.1970.tb01790.x[published Online First: Epub Date]].
32. Weik MH. Lambert's cosine law. In: Weik MH, ed. Computer Science and Communications Dictionary. Boston, MA: Springer US, 2001:868-68.
33. Farahani N, Braun A, Jutt D, et al. Three-dimensional Imaging and Scanning: Current and Future Applications for Pathology. Journal of pathology informatics 2017;**8**:36 doi: 10.4103/jpi.jpi\_32\_17[published Online First: Epub Date]].
34. Morano RA, Ozturk C, Conn R, et al. Structured Light Using Pseudorandom Codes. IEEE Trans Pattern Anal Mach Intell 1998;**20**(3):322-27 doi: 10.1109/34.667888[published Online First: Epub Date]].
35. Liberadzki P, Adamczyk M, Witkowski M, et al. Structured-Light-Based System for Shape Measurement of the Human Body in Motion. Sensors 2018;**18**(9) doi: 10.3390/s18092827[published Online First: Epub Date]].
36. Kim K-C, Kim J-A, Kim S, et al. *A robust signal processing algorithm for linear displacement measuring optical transmission sensors*, 2000.
37. Costa MF. Optical triangulation-based microtopographic inspection of surfaces. Sensors 2012;**12**(4):4399-420 doi: 10.3390/s120404399[published Online First: Epub Date]].
38. Rice L, Goldsmith C, Green MM, et al. An effective deep-inspiration breath-hold radiotherapy technique for left-breast cancer: impact of post-mastectomy treatment, nodal coverage, and dose schedule on organs at risk. Breast cancer 2017;**9**:437-46 doi: 10.2147/BCTT.S130090[published Online First: Epub Date]].
39. Schonecker S, Walter F, Freisleder P, et al. Treatment planning and evaluation of gated radiotherapy in left-sided breast cancer patients using the Catalyst<sup>TM</sup>/Sentinel<sup>TM</sup> system for deep inspiration breath-hold (DIBH). Radiation oncology 2016;**11**(1):143 doi: 10.1186/s13014-016-0716-5[published Online First: Epub Date]].
40. Freisleder P, Reiner M, Hoischen W, et al. Characteristics of gated treatment using an optical surface imaging and gating system on an Elekta linac. Radiation oncology 2015;**10**:68 doi: 10.1186/s13014-015-0376-x[published Online First: Epub Date]].
41. Walker HK. The Origins of the History and Physical Examination. In: rd, Walker HK, Hall WD, et al., eds. Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations. Boston, 1990.
42. Nyquist H. Certain Topics in Telegraph Transmission Theory. Transactions of the American Institute of Electrical Engineers 1928;**47**(2):617-44 doi: 10.1109/T-AIEE.1928.5055024[published Online First: Epub Date]].
43. Yuen KK, Dixon WJ. The approximate behaviour and performance of the two-sample trimmed t. Biometrika 1973;**60**(2):369-74 doi: 10.1093/biomet/60.2.369[published Online First: Epub Date]].
44. Lakens D. Equivalence Tests: A Practical Primer for t Tests, Correlations, and Meta-Analyses. Social psychological and personality science 2017;**8**(4):355-62 doi: 10.1177/1948550617697177[published Online First: Epub Date]].
45. Hirata K, Yoshimura M, Mukumoto N, et al. Three-dimensional intrafractional internal target motions in accelerated partial breast irradiation using three-dimensional conformal external beam radiotherapy. Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology 2017;**124**(1):118-23 doi: 10.1016/j.radonc.2017.04.023[published Online First: Epub Date]].
46. Yue NJ, Goyal S, Zhou J, et al. Intrafractional target motions and uncertainties of treatment setup reference systems in accelerated partial breast irradiation. International journal of radiation oncology, biology, physics 2011;**79**(5):1549-56 doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.05.034[published Online First: Epub Date]].
47. Yue NJ, Goyal S, Kim LH, et al. Patterns of intrafractional motion and uncertainties of treatment setup reference systems in accelerated partial breast irradiation for right- and left-sided breast cancer. Practical radiation oncology 2014;**4**(1):6-12 doi: 10.1016/j.prro.2012.12.003[published Online First: Epub Date]].

48. Thomsen MS, Harrov U, Fledelius W, et al. Inter- and intra-fraction geometric errors in daily image-guided radiotherapy of free-breathing breast cancer patients measured with continuous portal imaging. *Acta oncologica* 2014;**53**(6):802-8 doi: 10.3109/0284186X.2014.905700[published Online First: Epub Date]].
49. Kinoshita R, Shimizu S, Taguchi H, et al. Three-dimensional intrafractional motion of breast during tangential breast irradiation monitored with high-sampling frequency using a real-time tumor-tracking radiotherapy system. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2008;**70**(3):931-4 doi: 10.1016/j.ijrobp.2007.10.003[published Online First: Epub Date]].
50. Wiant DB, Wentworth S, Maurer JM, et al. Surface imaging-based analysis of intrafraction motion for breast radiotherapy patients. *Journal of applied clinical medical physics* 2014;**15**(6):4957 doi: 10.1120/jacmp.v15i6.4957[published Online First: Epub Date]].
51. Jensen CA, Acosta Roa AM, Lund JA, et al. Intrafractional baseline drift during free breathing breast cancer radiation therapy. *Acta oncologica* 2017;**56**(6):867-73 doi: 10.1080/0284186X.2017.1288924[published Online First: Epub Date]].
52. Acharya S, Fischer-Valuck BW, Mazur TR, et al. Magnetic Resonance Image Guided Radiation Therapy for External Beam Accelerated Partial-Breast Irradiation: Evaluation of Delivered Dose and Intrafractional Cavity Motion. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2016;**96**(4):785-92 doi: 10.1016/j.ijrobp.2016.08.006[published Online First: Epub Date]].
53. van Heijst TC, Philippens ME, Charaghvandi RK, et al. Quantification of intra-fraction motion in breast radiotherapy using supine magnetic resonance imaging. *Physics in medicine and biology* 2016;**61**(3):1352-70 doi: 10.1088/0031-9155/61/3/1352[published Online First: Epub Date]].
54. Offersen BV, Boersma LJ, Kirkove C, et al. ESTRO consensus guideline on target volume delineation for elective radiation therapy of early stage breast cancer. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 2015;**114**(1):3-10 doi: 10.1016/j.radonc.2014.11.030[published Online First: Epub Date]].
55. Sankar A, Velmurugan J. Different intensity extension methods and their impact on entrance dose in breast radiotherapy: A study. *Journal of medical physics* 2009;**34**(4):200-5 doi: 10.4103/0971-6203.56079[published Online First: Epub Date]].

## Anhang

## **Danksagung**

Ich bedanke mich bei Herrn Prof. Dr.med. Claus Belka für die Möglichkeit, diese Arbeit an der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie der LMU München durchzuführen.

Ein besonderer Dank geht an Frau PD Dr. med. Dr. med. univ. Stefanie Corradini für die ausgezeichnete Betreuung während der Arbeit.

Ebenso möchte ich mich bei Herrn Georg Carl bedanken, der bei der Datensammlung mitgewirkt hat.

Zuletzt gilt mein Dank allen Patienten, die sich für diese Studie zur Verfügung gestellt haben und es damit erst ermöglicht haben, diese Arbeit zu erstellen.



# Eidesstattliche Erklärung

Eidesstattliche Versicherung

Reitz Daniel

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

„Analyse der intrafraktionellen Bewegung während der Bestrahlung von Brustkrebs  
mittels optischer Methoden“

selbstständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 23.01.2020

Ort, Datum

Daniel Reitz

Unterschrift Doktorand

